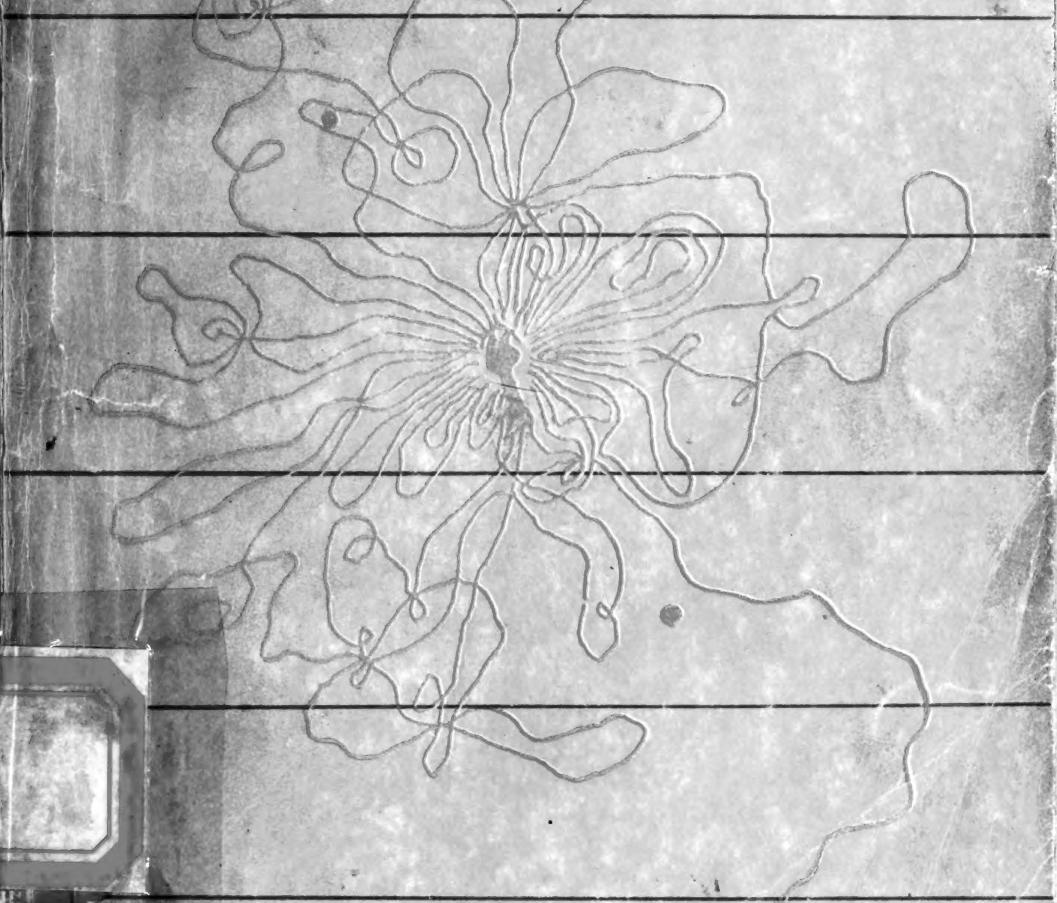


分子生物学入门

INTRODUCTION TO MOLECULAR BIOLOGY SHENGWUXUE RUMEN



〔美〕安·罗 勒 著

上海教育出版社



58.17
349

分子生物学入门

[美] 安·罗勒 著

[日] 渡边 格 日译
铃木堅之

杨庆尧 徐思舜 中译



上海教育出版社

24141

中科院植物所图书馆



S0014640

Ann Roller
DISCOVERING THE BASIS OF LIFE

an introduction to molecular biology

McGraw-Hill, Inc., 1974

分子生物学入門
= 新しい生命像の発見 =
A. ローラー 著
渡辺格・鈴木堅之 共訳
培風館, 1977年10月初版第四次印刷

分子生物学入门
【美】安・罗勒 著
【日】渡辺 格 日译
【日】 铃木堅之 中译
杨庆尧 徐思舜 中译
上海教育出版社出版
(上海永福路 123 号)

新华书店上海发行所发行 上海商务印刷厂印刷
开本 850×1156 1/32 印张 10 字数 241,000
1985年6月第1版 1985年6月第1次印刷
印数 1—5,300 本

统一书号: 7150·3360 定价: 2.15 元

中文译者的话

罗勒博士著的《分子生物学入门》，深入浅出地介绍了近代分子生物学的概貌，系统地记载了生物学研究中的各项重大成果，因此它实际上也是一本很好的生物学发展史课本。

罗勒的《分子生物学入门》叙述简明扼要，通俗易懂，还收集有大量的珍贵照片和精美插图。我们能够把它介绍给我国的读者感到莫大的荣幸。

本书原名《Discovering the Basis of Life—an introduction to molecular biology》，出版在 1974 年。日文译本名《分子生物学入门——新しい生命像の発見》，出版在 1976 年。这次我们主要根据日文译本 1978 年第五次印刷本转译，译名《分子生物学入门》。

全书译出后曾得到上海师范学院生物系系主任褚圻教授和外语系柯森耀副教授审阅、校订，在此表示衷心的感谢。限于我们对分子生物学的知识及翻译水平，谬误之处在所难免，恳请读者批评指正。

杨庆尧 徐思舜

1980 年 10 月 13 日

日文译者序

本书《分子生物学入门——生命现象的新发现》的著者安·罗勒(Ann Roller)博士是一位才女。她在1932年生于美国，1952年在萨勒·罗伦斯大学取得文学士学位，1957年在乔治市大学取得科学硕士学位，1961年在加利福尼亚工科大学取得哲学博士学位。她还在美国国立卫生研究所、布鲁塞尔大学、巴黎的巴斯德研究所、哥伦比亚大学等从事过分子生物学的研究。1969年结婚后，以安·罗勒·马萨尔的笔名撰写科学著作。她曾与她的丈夫(地质学家)和两个幼小的孩子在赞比亚呆过。在这期间她写了这本书，向学生们阐述分子生物学蓬勃发展的历史。

由于作者对于分子生物学的热情和学识渊博，并且在欧美许多著名的研究室从事研究时得到丰富的实际知识，因此本书是一本引人入胜的、良好的分子生物学入门书。不仅如此，本书还广泛收集最新的研究成果，也是一本值得向专家们推荐的好书。

本书的第一个特点是有许多精美的图表和照片。它除了有大量的光学显微镜和电子显微镜照片、蛋白质和核酸的分子结构模型及其在生物体内发生的反应图解等外，还有林纳、达尔文、孟德尔、摩尔根等奠定现代生物学基础的生物学家和遗传学家的照片，现代化学的祖师拉瓦锡、X射线衍射法的创始人布拉格等化学家和物理学家的照片，以及曾为生物学的发展作出重大贡献的许多诺贝尔奖金获得者德尔布留克、沃森、克里克、莫诺等人的照片。因此，本书别具一格，它不仅通过文字，而且通过直观，能大大吸引读者。人们通常认为，分子生物学是在二十世纪五十年代才发展起

来的，其实，不用说生物学，就是化学和物理学的进步，都为分子生物学的诞生作出了极大贡献。本书阐明了分子生物学是在自然科学历史发展的基础上发展起来的。

第二个特点：本书并不单纯地罗列分子生物学的研究成果，而且阐述了这样一个过程——科学家是怎样发现问题、怎样想出办法解决问题、得到什么样的答案，又怎样加以证实的。分子生物学主要是利用便于分析研究的细菌和病毒作为材料，以物理、化学的方法探讨基本的生命现象的。本书对此也有生动的叙述。

不仅如此，本书还有第三个特点：本书没有把分子生物学的研究对象局限于细菌和病毒，多处讨论了高等动物，尤其是人的生命现象，它具有“向分子探索”和“从分子到人的探索”的两个方向，显示了生命科学的新的特点。

分子生物学是自然科学发展必然的产物。推进它的发展的是纯粹的知识上的好奇心。在本书的最后，作者提出一个问题：为什么有分子生物学这门科学？然后，她这样回答：“人的好奇心比猫强，所以要求解答疑问”、“征服未知的东西是惊险的”、“获得知识将给我们极大的满足”。当然，分子生物学的益处不只是满足人们的好奇心。不过，仅仅这几行的字句已充分表达了罗勒女士的科学观。

这本译著的发行曾得到培风馆石黑俊雄氏的大力帮助，在此深表感谢。

渡辺 格

鈴木堅之

1976年4月

序　　言

分子生物学今天已成为众所周知的一门科学。一些主要杂志的头版消息报导了分子生物学的基础——DNA，这种物质的结构，DNA 的双螺旋图登载在杂志的封面上。报纸也大量报导分子生物学家的惊人业绩。这是因为分子生物学的研究跟生命起源、癌症治疗以及生和死、疾病的本质等问题都有密切关系。



“沃尔泰，不再给我讲一次 DNA 的事吗？这肯定是最最后一次。”

本书的写作目的是使广大学生，也包括没有学生物学和化学的学生在内，体会当今分子生物学的妙趣。因此，从第一章到第三章以及第六章阐述进化理论、细胞生物学、化学以及遗传学的基础知识。本书尽量避免使用专业用语。

分子生物学的成果是以实验的结果为基础的，本书对此作了较多的叙述。其中，有些已成了分子生物学的古典。而且，本书还包含连第一线的研究工作者也还没有搞清楚它的真正含义的最新实验。我相信以这样的实验为中心进行讲解，能使同学们领会

到这种研究法的妙处。

在撰写本书时，得到朋友们以及尚未谋面的先生们的可贵帮助，还承蒙许多人赠送照片资料，在此表示衷心感谢。

为了向提供插图的各位先生以及允许转载插图的出版社和作者表示感谢，在插图后面都注明出处。

最后，我还要向审阅原稿的各位先生表示感谢。特别是简耐先生对撰写本稿不时地给予有益的指导，克里克和托马斯先生更是仔细地审阅了原稿。正由于他俩的帮助，才使本书减少错误，文字简洁。此外，还有两位年青人罗勒和达尔路对本书也作了不少帮助。总之，本书盛载着各位先生的深情厚谊。如果本书还有什么谬误的地方，一切概由我本人负责。

安·罗勒

馬首不輕動

人言多是空

人情子細須

目 录

中文译者的话	1
日文译者序	2
序言	4
1 生命的特性	1
1·1 生命和细胞(细胞学说).....	2
1·2 生命和进化(进化论).....	5
1·3 细胞的多样性	10
1·4 细胞在做什么	13
2 物质和它的变化	20
2·1 物质的本性: 元素和化合物.....	21
2·2 原子论	22
2·3 原子结构	23
2·4 电子和它的化学性质	28
2·5 有机化学或碳的化学	36
2·6 物质是怎样合成的	42
3 细胞的结构	49
3·1 细胞的概貌	52
3·2 细胞膜	56
3·3 溶酶体——装消化液的囊	66
3·4 内质网——化学合成的地点	67
3·5 起包装作用的高尔基体	69
3·6 叶绿体——光合作用的地点	70

3.7 线粒体——细胞的动力工厂	72
3.8 细胞核——细胞的控制中心	77
3.9 染色体——信息的贮藏库	80
3.10 细胞和细胞器.....	82
4 蛋白质的功能	84
4.1 蛋白质是极常见的物质	84
4.2 滑动的肌肉蛋白质	87
4.3 血红蛋白——运输氧的蛋白质	90
4.4 抗体——跟疾病作斗争的蛋白质	91
4.5 酶——生物催化剂	95
5 蛋白质的本相.....	101
5.1 蛋白质是氨基酸的聚合物.....	101
5.2 蛋白质的形状是复杂的.....	105
5.3 蛋白质的氨基酸组成.....	105
5.4 蛋白质的氨基酸排列顺序.....	108
5.5 蛋白质的三维结构.....	120
5.6 蛋白质是怎样合成的.....	138
6 基因的作用	140
6.1 基因和遗传.....	140
6.2 孟德尔和遗传规律.....	143
6.3 染色体,基因,遗传.....	150
6.4 遗传畸变和染色体的缺陷.....	164
6.5 基因决定酶.....	168
6.6 一个基因一个蛋白质学说.....	170
7 基因的真相.....	175
7.1 遗传物质是什么物质.....	175
7.2 细菌的转化.....	177
7.3 噬菌体的遗传物质.....	181

7·4 DNA 的真相	191
7·5 DNA 和遗传学	197
8 DNA 的复制和重组	201
8·1 DNA 是怎样复制的	202
8·2 细菌 DNA 的复制	203
8·3 DNA 的解链	209
8·4 DNA 的酶合成	210
8·5 复制中的 DNA 形状	212
8·6 遗传重组的分子机理	222
8·7 一个基因的内部图	223
8·8 DNA 分子的切断和再结合	228
9 蛋白质的合成	233
9·1 RNA 是蛋白质合成的中间体	234
9·2 转移 RNA——转接分子	239
9·3 核糖体——蛋白质的合成装置	243
9·4 蛋白质是怎样制成的	244
9·5 病毒——寄主细胞的相互作用	249
10 遗传密码	258
10·1 基因密码的一般性质	258
10·2 密码子(三联体密码)跟氨基酸的对应	262
10·3 密码的性质	265
10·4 遗传密码的确证	266
10·5 一切生物的密码都是共同的	274
11 细胞的调节机理	275
11·1 酶合成的诱导和阻遏	276
11·2 蛋白质合成的正调节	288
11·3 控制酶活性的反馈抑制	290
11·4 调节和变构蛋白质	292

11·5 由化学修饰的酶调节	294
11·6 有关调节机理的情况还有许多不清楚	295
12 明天的分子生物学	296
12·1 高等生物的复杂细胞	296
12·2 细胞是怎样分化的	299
12·3 什么是思维	302
12·4 为什么需要分子生物学	306
参考文献	307

1 —— 生命的特性

在地球上生活着鱼、鸡、鸟兽、草木、昆虫以及海藻等各种生物，数量相当可观。我们行星的陆地上、水里以及它的表面和上



图 1-1 卡尔·林奈(1707~1778)，瑞典有名的植物学家，植物和动物分类原则的创始人。他提出的双名法至今还在应用。林纳的这个分类也包括人，把人命名为“现代人”(*Homo sapiens*)。(感谢伦敦·林奈协会)

空,生存有30多万种植物和100万种以上动物。种类如此繁多,可能,不,确实表明这正是生命的特性之一。

另外,还有一个生命的基本特征,即一切生物具有根本的相似处。几百年来,生物学者逐步积累这种相似性的证据。

首先,人们根据相似性把植物和动物加以分类。约翰·雷伊(John Ray, 1627~1705)第一次把植物分成许多科,并且主要比较动物的手指、脚趾、牙齿等特征,第一次系统地整理,并予以发表。伟大的分类学者卡尔·林奈(Carl von Linné, 1707~1778)创立了双名法——分类和命名法的有条有理的体系,这个体系至今仍被使用。

在1590年,扎卡理亚斯·詹森(Zacharias Janssen)发明了显微镜,以后经过几个世纪不断改进,使我们对周围世界的知识显著地扩大了。由于显微镜的进步,到了十九世纪人们已阐明生物都带有惊人的根本的普遍性。就是说,不论是植物或动物,一切生物都是由类似的、极小的、有生命的构成单位细胞组成的。

1·1 生命和细胞(细胞学说)

首先观察细胞的是罗伯特·胡克(Robert Hooke, 1635~1703),他用显微镜观察软木(欧洲栓皮栎^{*}的树皮)的薄切片的结果,发现“小盒子即细胞,如同蜜蜂窝一般——虽然并不那么有规律地排列着”。安·冯·列文虎克(Anton van Leeuwenhoek, 1632~1723)的许多发现更给同时代的人以强烈的印象。他是第一个观察活细胞的人,他观察过原生动物(单细胞动物)、精子细胞、红细胞以及更小得多的细菌。

然而,当时没有搞清楚在树木、死水和血液里发现的细胞有什么意义。经过150年以后,人们才确认生物是由细胞组成的。在这以后还发现,无论动物细胞或植物细胞,都有一个大的

* 译者注: *Quercus suber* L.

细胞核。

第一个发现核的是英国的植物学家罗伯特·布朗(Robert Brown, 1773~1858),这是他在1831年用显微镜观察兰花时的事。

7年后,马·雅·施莱登(Matthias Jacob Schleiden, 1804~1881)发表了一种看法,即细胞是细胞核周围的溶液形成结晶而变成的。这种看法是错误的。但是,他同时主张,一切植物,从头到尾都由细胞集团或由细胞变成的东西组成的,即植物或者由细胞组成,或者由细胞形成的。这个重要的假设是正确的。

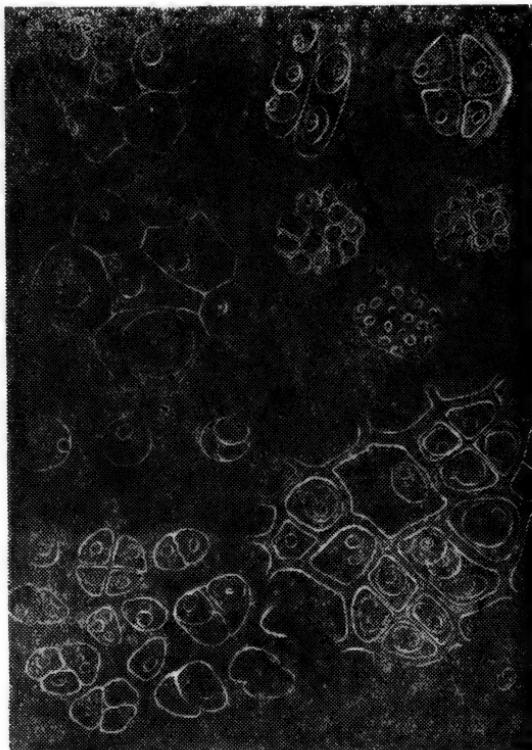


图1-2 特奥多·施旺(1810~1882)为了说明植物和动物的细胞是相似的,绘制了本图。根据他的结论,细胞是一切生物的基本单位。(引自特·施旺, *Microsc. Res.*, 1847)

第二年，特奥多·施旺 (Theodor Schwann, 1810~1882) 指出，这种假说不仅适用于植物，也适用于动物。施旺对细胞作了如下定义：“细胞是生物。动物和植物都是由活细胞根据某种规律集合而成的。”

施莱登和施旺的细胞学说给生物学和医学以极大震动。在这种新的学说的推动下，人们发表了许多研究成果。通过 20 年的研究，绘出了有关细胞基本性质的明显图象，确定了细胞的基本构造——细胞由细胞核以及它周围的细胞质组成。虽然细胞学说在当时刚诞生不久，还处于萌芽状态，然而，科学家们却作出了正确的结论：不论是动物、植物或原生动物，它们的细胞本质上都是由相同的物质组成的。同时也证明精子和卵子各是一个细胞。

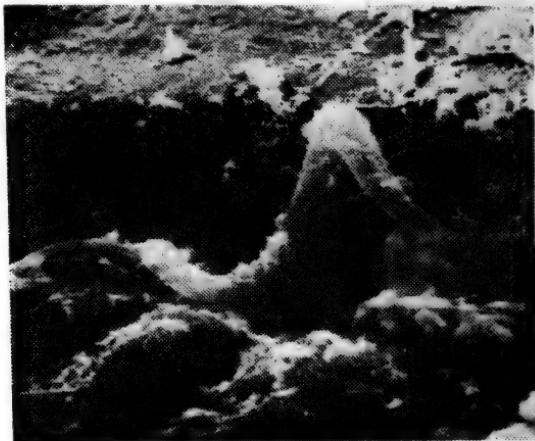


图 1-3 到了十九世纪才弄清楚，摇动尾巴游泳的精子和含有大量卵黄的卵也是细胞。本图上看到，非洲爪蛙 (*Xenopus laevis*) 的精子在卵细胞的表面上。

在螺旋形精子的头部的左边是扭动着的尾部（通常包着卵的冻胶一样的外皮大部分没有了，在卵和精子的表面上有一部分粘合）。（扫描电子显微镜照片，感谢 Robert D. Grey）

细胞学说的最大成就是阐明了细胞的起源，即细胞是由现存的细胞分裂产生的。1858 年，鲁道夫·微耳和 (Rudolf Virchow)

发表了光辉的理论：“有细胞的地方，必定在这以前存在过先有的细胞，正象动物只能由动物诞生，植物只能由植物诞生。”现在确认，进行生命活动、生长、分裂的最小单位，不论是动物或植物，都是由细胞集合而成的。因此，尽管地球上的生物形形色色，五花八门，但在它们之间确实有惊人的相似之处。

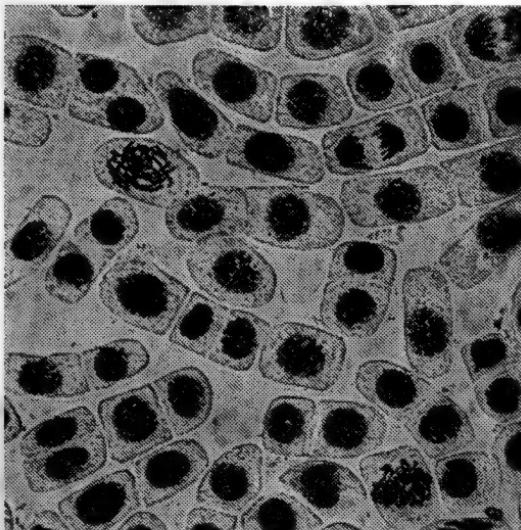


图 1-4 用显微镜看到的植物根冠细胞的分裂。(引自 McLeish and Snoad, "Looking at Chromosomes", Macmillan, New York, 1958, 感谢 B. Snoad)

1.2 生命和进化(进化论)

生命的特征在于它有多样性，同时又有根本的相似处，这是为什么呢？这个谜是由查尔斯·达尔文(Charles Darwin, 1809~1882)解开的。他在 1859 年发表了一部著作，叫做《物种起源》(《由于自然选择——即在生存竞争中适者生存——的物种起源》)。达尔文为了证明自己的学说，发表了许多重要论文，其中有这样一段，“在各类物种当中，诞生了比它能够生存的数量多得多的个体。于



图 1-5 《物种起源》的著者查理士·达尔文(1809~1882)。乔治·利特蒙特画(1840年)。

达尔文不是最先提出进化思想的，但是他给予科学的含义，并根据大量事实证实他的假说。达尔文的由于进化而引起物种起源的学说，已成为生物科学中的基本理论。（感谢Down House）

是频繁地反复发生求生存的斗争,因此,某种生物在某种意义上,只要稍微多具备一些生存的条件……它就能增加活下去的机会,于是发生了自然选择”*。换句话说,由于生存竞争,比其他个体稍微优秀的个体就能优先地生存下来。

这样看来,发生自然选择的必要条件是在同种的个体之间存在差异,还有多少适应特定环境的个体。达尔文指出:这样的变种不但实际存在,而且,人类所以能够培育出种种家畜,就是因为人们不断繁育最符合自己目的的变种的缘故。然后,他提出问题:“既然人类能够耐心地挑选出最有用的变种,自然界怎么不能够在不断变化的生活条件下也挑选出最合适的变种呢?”假如这种自然选择是可能的话,那末,“根据遗传强者的原理,挑选出来的变种要继续繁殖它的变化了的新型子孙。”

一言以蔽之,自然选择是客观存在的。自然能挑选“优秀的”个体,即挑选最适于在某种环境下生存和增殖的个体。要做到这一点,生物个体之间必须存在差异。遗传就是保证选出的优秀的个体得以增殖。达尔文认为,正是这种“对每一个生物个体有利的无数微小变化”,才在几十亿年时间内逐渐形成现今生存在地球上的各种生物。

物种进化的起源是自然选择的结果——达尔文的这种学说一发表,在科学家和一般大众中就引起激烈的争论。进化论使人们能合理地解释生物世界的种种疑问,大大地改变“上帝创造物种”的这种圣经上的幼稚的信仰。进化论能够说明,生物的无数相近品种的多样性和相似性之间的矛盾以及生物界的其他各种事实和发现。

正如达尔文所揭示,生物的多样性是生存竞争合乎逻辑的结果。在非常相似的生物之间有激烈的竞争。但是,形式多样性的变化一旦发生,这种竞争就缓和,结果有利于生存。归根到底,多种多

* 本节所引用的达尔文原话全摘自达尔文的伟大著作。

样的生物进化，使它们能在自然界中寻求和开辟合适的场所。达尔文说道：“自然选择的结果，使没有多大改变的生物不可避免地灭亡，这就产生我所说的多样性。”

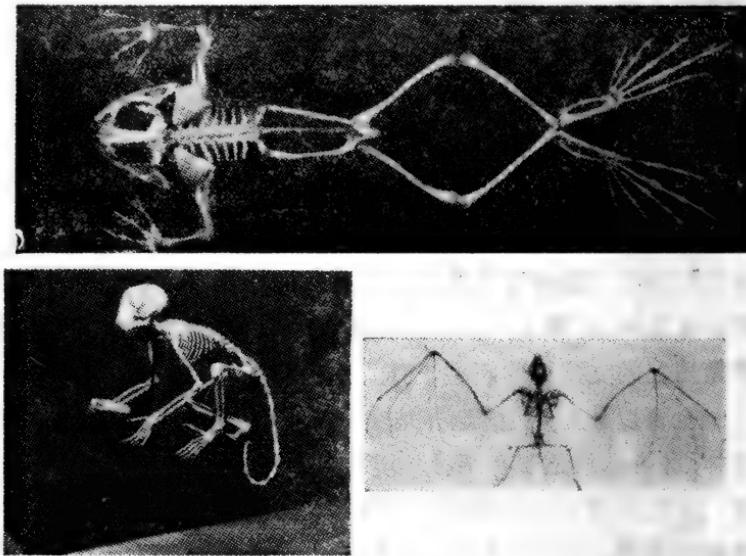


图 1-6 图中三种脊椎动物的骨骼，明显地有基本的相似性。

上：蟾蜍的骨骼，下左：猿猴的骨骼，下右：蝙蝠的骨骼。最令人惊奇的是，蝙蝠的翅膀是由上肢、前肢和指骨演变而来的（“手腕”的爪是指骨）。（猿猴和蝙蝠的骨骼要感谢 CCM General Biological, Inc., “Turtox Collection”。蟾蜍的骨骼要感谢纽约州罗切斯特的 Ward's Natural Science Establishment, Inc.。）

另一方面，不同的生物之间有惊人的相似性，这个事实可以用它们都来自共同的祖先来解释。就是说，“人的手，蝙蝠的翅膀，海豚的鳍或马的脚，都由相似的骨骼组成，长颈鹿和象的头骨数目相同，等等。这类事实不胜枚举，可以用微小的变化不断而缓慢地发生，引起生成各种系统的进化理论来说明。”

达尔文指出：过去和现在的一切生物之间都有联系。又因为缺乏事实根据，他作了如下推断：“一切生物都在化学结构、胚芽、

细胞结构、生长和生殖的规律等方面有许多共性。……因此根据这种类似性我认为：曾经在这个地球上生存过的一切生命体，都跟最初产生生命的某一种原始生物属于同一个系统。”

一切生物都只来自唯一的原始生命吗？这是极其大胆的假设，但是一百年来长期研究的结果，现在已经得到证实。生物都有共同的祖先，这种说法有力地解释生物的相似性。到了二十世纪，这一点就更加清楚了。

在十九世纪，人们已经明确认识到组成生物的一种共同的东西是细胞。下面要谈到，显微镜的进步，尤其是电子显微镜的发达，揭示了一切细胞所共有的精巧的内部构造。本书将讲到的一切细胞的最基本的机能，都是类似的。从分子水平来看，构成生命的化学基础物质，不管是细菌、人类或其他生物，也都是相同的。当然，它们之间确实也不完全相同，那是物种在进化历程中通过

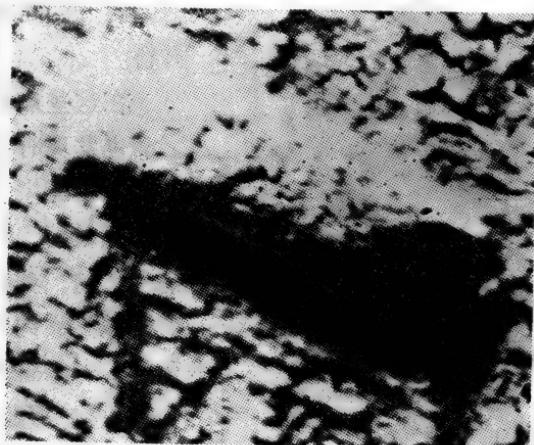


图 1-7 这是细菌化石。该细菌 (*Eobacterium isolatum*) 生存在 32 亿年前。地球的年龄是 45 亿年，当时还年轻。这化石是在南非的岩层中发现的。这是迄今发现的最古老的生物，它的大小和细胞膜的表面构造，都跟现存的细菌十分相似。（感谢 Elso S. Barghoorn）

20亿年到30亿年之久逐渐积累的点滴变化形成的。

达尔文说：“当这个行星按照重力的规律持续运转的时候，生物界已从原始的最简单形式形成最完美、最令人惊叹的生物，而且在继续进化。”

1.3 细胞的多样性

正象高等动、植物富有多样性那样，细胞本身也有惊人的多样性。蓝藻、绿藻的细胞和细菌的细胞最简单，这些细胞缺少其他细胞具有的许多结构。例如，它们都没有细胞核。尽管如此，它们也跟有核细胞一样有执行细胞机能的化学机构。分子生物学家所以

经常选用低等生物来研究，原因就是这样。尤其是细菌，它是研究一切细胞共同过程的宝贵的实验材料。

在这些最简单的细胞之间也发现有很大差异。蓝藻和绿藻中有以单细胞形式存在的，但是大部分是丝状的，有时是分枝的。这些藻类大约半数是蓝绿色的，其他是红、蓝、绿、紫、褐色或深蓝色等等。

最小的单细胞生物是细菌，种类最多。细菌中有的有害，但是大部分是无害或有用，有些甚至对



图 1-8 细菌的显微照片(放大约 1400 倍)。

(瞬时照片,感谢 Polaroid Corporation)

人类是不可缺少的。细菌细胞的形状有球状、棒状、弧状或螺旋状

的。球状的细菌细胞(球菌)容易互相粘连,成对或形成块状、膜状或长链状。棒状细胞(杆菌)有时成对或形成长链状,但大部分以单细胞形式存在。

绿藻和细菌等以单细胞形式生存的生物很多。这些单细胞生物种类繁多,如能使面包发酵并用于酿造啤酒和葡萄酒的酵母(酵母菌)也是单细胞的,约有细菌的2~3倍大。原生动物也是单细胞动物,大小和外观各不相同。变形虫有酵母菌的15倍大,肉眼也能看到。在原生动物中有的比变形虫大,也有比它小得多的。

“这些极微小的动物在水里活动迅速,变化万千,会上上下下,还会滴溜溜地打转等,作出惊人的表演。”列文虎克在1674年曾描绘原生动物的种种奇妙形态以及取食和运动时的复杂动作。

不仅是单细胞生物,由多细胞组成的植物或动物的细胞也是各种各样的。多细胞生物是由许多不同种类的细胞组成的,它们各自为它们组成的个体发挥不同的作用。另一方面,每一个细胞的生死又都依赖于其个体。

跟其他脊椎动物一样,人类也需要神经细胞、肌肉细胞、肝脏

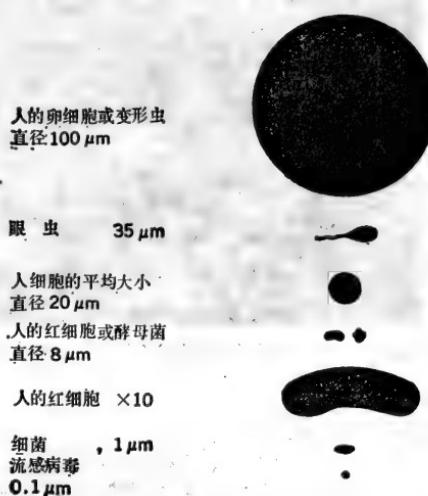


图1·9 细胞、单细胞生物和病毒的大小比较。(即使非常近缘的细胞也有各种大小。例如各种眼虫藻的长度从15微米到500微米。)在这里长度的单位用微米。科学工作者在国际上用米制长度单位比较简单。

1米(m)的百分之一是1厘米(cm),千分之一是1毫米(mm),百万分之一是1微米(μm)。

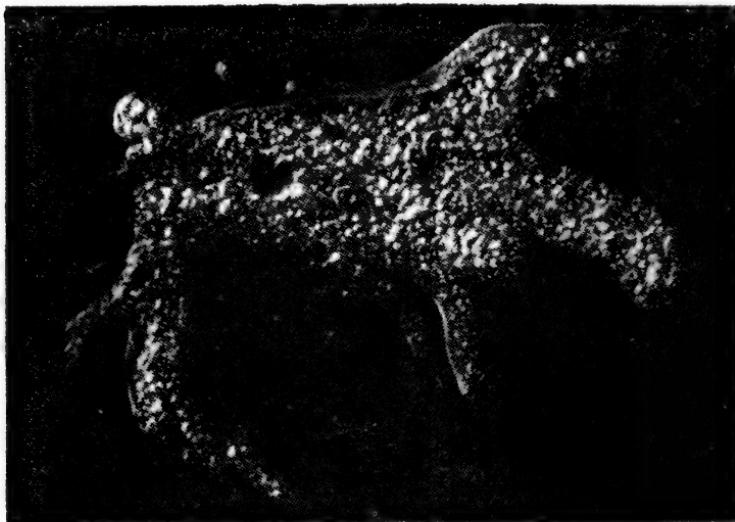


图 1-10 变形虫 (amoeba) (感谢 Carolina Biological Supply Company)

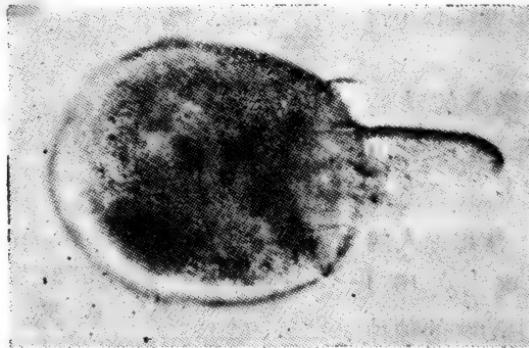


图 1-11 两个单细胞生物。根足虫正在吞食草履虫。
(感谢 Carolina Biological Supply Company)

细胞、甲状腺细胞、成骨细胞以及其他许多细胞。这些细胞的功能各有不同，因此形状、大小也有所不同。比如说，皮肤细胞和毛细血管壁的细胞是扁平的，而肝脏细胞是圆的。肝脏细胞是大小均等的动物细胞，比酵母细菌约大几倍，但比变形虫或人的卵细胞小得多。又如，从脚尖向中枢神经系统传递的信息，人通过一米以上

的神经细胞传递，而长颈鹿通过几米长的神经细胞传递。

除了形状和外貌不同以外，细胞的“内部构造”也分别适应特有的功能而互有区别。高等植物和动物的细胞，在不同的组织里有很大的差异，这些都能用适当方法在显微镜下加以区别。

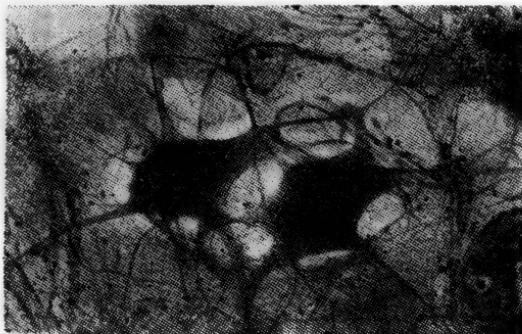


图 1-12 不同机能的细胞，外形也不同。本图表示两个脊髓神经细胞和多个间细胞(图中黑点是它的细胞核)。

(感谢 Carolina Biological Supply Company)

1.4 细胞在做什么

细胞基本上有跟一切生物相同的机能。维持细菌或人的生命所不可缺少的生命机能是什么呢？最清楚的一点就是摄取营养、水份、氧气和排泄废物。另外，适应环境变化的能力——例如人有防卫自己以免被汽车所撞的能力——是每个生物所具备的另一个特性。最后还有生殖机能，它保证个体和种的连续性，归根结底，也保证地球上的生命的连续性。

自从施莱登和施旺主张细胞是小生物，以后过了 20 年，路易·巴斯德(Louis Pasteur, 1822~1895) 做了一系列划时代的实验。他证明细胞，至少是细菌和酵母菌的细胞，都会取食、呼吸、排泄、反应和繁殖。

1.4.1 微生物和人的代谢

和一切细胞一样，微生物会把营养物变成能量或组成本身的

物质，排泄由此产生的废物。总之是进行新陈代谢，这正是巴士德所证明的。

巴斯德发现，现在被认为是显微镜下植物的酵母菌，在使麦芽发酵而酿造啤酒时，能利用麦芽中的部份糖份合成新的细胞壁。而大部份糖被用于产生能量，这时糖变成酒精。酒精对于酵母菌来说是不受欢迎的，所以作为废物而排泄出来。同样，使牛奶发酵的细菌（乳酸细菌），把乳酸（而不是酒精）作为废物而排泄出来。



图 1-13 路易·巴斯德(1822~1895)。伊德尔·弗尔特画。
巴斯德证实，微生物是引起发酵和疾病的原因，促使开始
医学上的革命。巴斯德还提出防止疾病的免疫学方法。
他无论在医学还是科学上都取得了惊人的成果。（感谢巴
黎的巴斯德研究所）

人等动物吃、喝、呼吸和排泄（植物也有同样的机能），是为了满足组成身体的细胞的代谢要求。对于动物来说，营养物、水份和氧气由肠和肺随循环系统运输到各细胞，由细胞把废物排泄出去。

现在可以用组织培养（通常指培养细胞集团，而不是培养组织）的技术来研究组成多细胞生物的各个细胞的营养要求。本世纪初细菌学家在实验室里成功地繁殖了细菌。以后，生物学家发现从多细胞动物和植物得到的细胞也能在实验室中增殖。如今，人们已能使动植物细胞在培养液里存活 10 年，并在实验室里增殖。

组织培养不仅能研究多细胞生物细胞的代谢，还能研究有关细胞的机能，如使细胞对药物和激素等物质的反应、细胞和细胞之间的关系、病毒的感染以及细胞的癌变等研究成为可能。用人和猴子的培养细胞研制的小儿麻痹症疫苗，就是组织培养研究的一个成功例子。在第二章以后还将介绍使用培养细胞的几个研究实例。

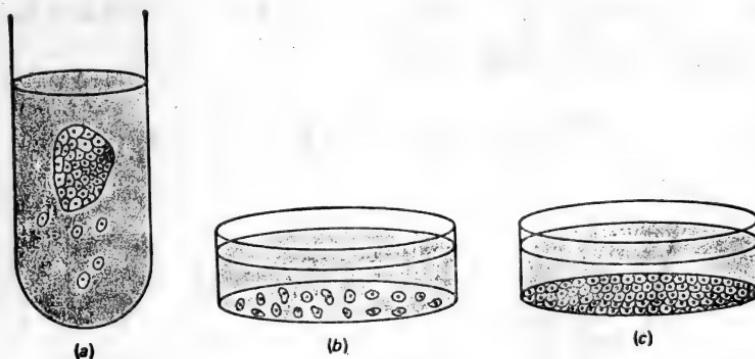


图 1-14 组织培养是把活细胞(或组织)在生存状态保存下来，并在实验室中繁殖的技术。

- (a) 对植物或动物的组织进行种种处理，使各个细胞拆开、分散。
- (b) 把少数细胞移入加有营养液的培养皿中。
- (c) 细胞下沉到皿底，增殖到玻璃的表面完全被细胞的单层覆盖。取这一部份细胞，加入新鲜的营养液，继续增殖。如此可反复多次。

1·4·2 对环境变化的反应和适应

细菌，在构造上是最简单的细胞，但是它对环境的变化也能作出反应。一个生物能不能在竞争激烈的自然界中生存下来，常取决于它有没有能适应营养源发生变化的能力。

例如巴斯德发现，啤酒和葡萄酒的酿造业者只能在没有氧气的条件下培育酵母，才能制造出酒精来。同样，能使糖变成乳酸的细菌，也只能在没有氧气的条件下才能酿造出发酵奶来。如果氧气存在，糖就以其他形式更加有效地被利用，不变成酒精或乳酸，而变成水和二氧化碳。由此可见，酒精发酵或乳酸发酵是这些微生物适应缺氧情况下产生的现象。

肌肉细胞也用跟乳酸细菌相同的方式，适应缺氧的环境。当激烈地使用肌肉时，呼吸系统和循环系统不能满足肌肉细胞所需的氧气量。因此，肌肉在运动时不是用氧把少量的糖变成二氧化碳和水，而是把大量的糖在厌氧条件下变成乳酸而获得能量。乳酸积压后肌肉感到疲劳。人在干重体力劳动后常常气喘吁吁，就是通过这个方法来补足氧气，使一部分乳酸变成二氧化碳和水，用这种能量使剩余的乳酸变成糖。

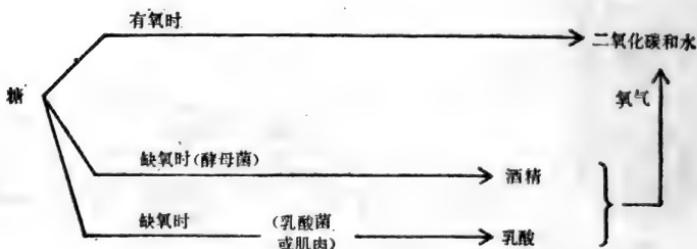


图 1-15 糖的化学变化

当氧气存在时，酵母菌、乳酸菌和肌肉把糖分解成二氧化碳和水，这时从微量的糖能得到大量的能量。当氧气缺乏时，酵母菌使糖变成酒精，乳酸菌或肌肉使糖变成乳酸，但是这时从大量的糖只能得到少量的能量。如果有氧气，酒精和乳酸都能变成二氧化碳和水，并获得较多的能量。

已经证实，细菌和人的细胞都有多种适应现象，上述糖的变换就是其中的一个例。也许你认为，对于环境变化的这种化学适应，是跟象人这样的高等动物的复杂行动毫不相干的事情。是不是真的有那么大差别呢？

植物和动物都有独特的结构，能感觉环境的变化并对它作出反应，这对于生命活动本质上是不可缺少的。单细胞藻的裸藻（眼虫藻 *Euglena*）能感光，摇动着鞭子似的鞭毛朝有光的方向移动。它的眼点（视觉器官）有感光色素。这种色素在化学上类似胡萝卜的黄色素。高等动物也能感觉光的刺激，并作出反应。它们的眼睛和神经系统、肌肉系统共同组成复杂的感觉系统，能接受外界的信息，加以处理，作出适当的反应。这样就有利于这些动物获得食物，避免危险。

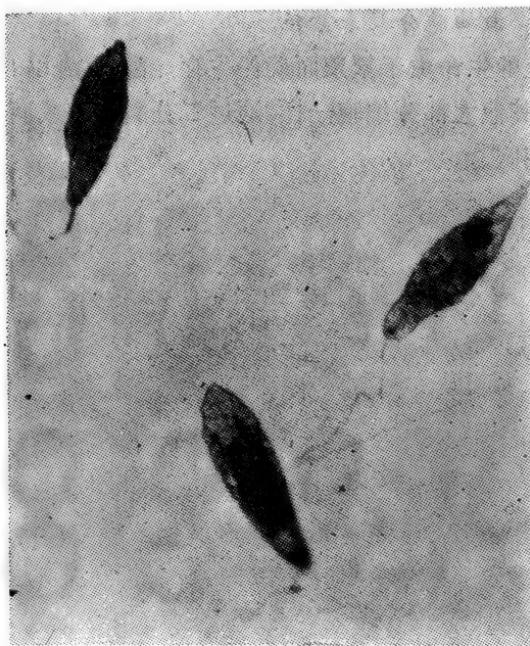


图 1-16 眼虫藻（眼虫）是单细胞的藻类。它用象鞭子的鞭毛在淡水、盐水或泥浆里游来游去。有鞭毛的眼虫藻能用鞭毛基部的眼点辨别光线，向光游动。（感谢 Carolina Biological Supply Company）

目前已经阐明人和其他动物对环境变化作出反应并采取行动的部分化学机理。眼睛的网膜细胞含有几种感光色素。其中之一

跟眼虫藻的眼点色素几乎相同。光的图象记录在网膜上，根据已详细了解的机理，这种信息通过神经纤维传递给大脑。这种信息在大脑里怎样处理和储存，这个谜底有待今后去解决。

已经仔细研究过细菌适应营养和氧的供给量的变化作出反应的现象。更高等的动物感觉和适应外界环境的复杂行动，也总有一天无疑会完全阐明。到了那时候，被特殊化了的细胞对于外界环境或细胞互相之间的变化作出反应的结构，也将被还原为一系列化学反应。

1·4·3 由细胞分裂来繁殖

地球上的生命由于繁殖而确保生存。酵母菌以出芽方式繁殖，细菌跟其他大部分细胞一样，通过二分裂繁殖成两个大小大致相同的子细胞。

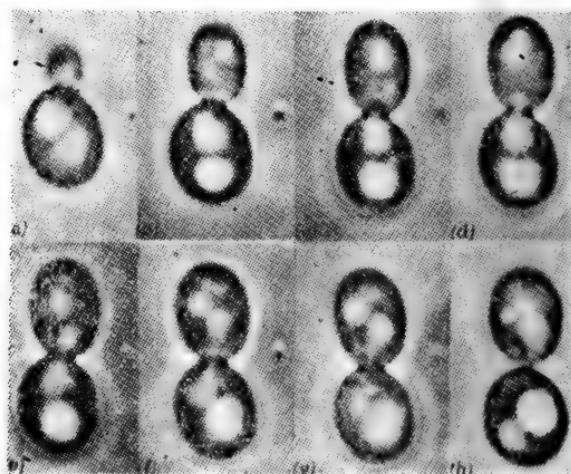


图 1-17 酵母菌出芽繁殖过程的显微照片

(放大约 3200 倍)。

在母细胞的下方有白色的圆形物，是贮藏消化液的空泡。在空泡和芽体之间的浅灰色物是它的细胞核。(d)示核正在进入芽体。(e)、(f)、(g)示核正在变长，产生蜂腰状，在中间断裂。(h)示核已分成两个，子、母细胞各得一个核(图下面的母细胞核位于左侧，在明亮的圆形空泡的稍下方)。(引自 C. F. Robinow, *J. Cell Biol.*, 29: 129 (1966))

感谢 C. F. Robinow

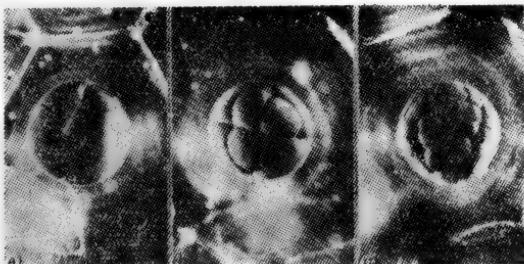


图 1-18 青蛙发育的早期阶段

(a) 第一次分裂的受精卵。(b) 受精卵分裂成大小不同的 8 个细胞, 细胞分化的第一阶段开始。(c) 受精卵发育成大小不同的 32 个细胞, 出现了极原始的胚胎构造。(感谢 Carolina Biological Supply Company)

高等生物的生长和繁殖是细胞生长和分裂的结果。人的存在最初也是一个受精卵。这就是说, 人也跟大部分生物一样, 是由一个细胞发育而成的。1 个受精卵分裂成 2 个, 2 个分裂成 4 个, 再分裂成 8 个、16 个, 最后变成由几十兆个细胞所组成的婴儿。婴儿长大成人, 也不过是多次细胞分裂的结果。

当然, 不是只依靠细胞分裂, 受精卵就会变成婴儿。象人这样高级动物的重要机能, 由特化的脏器, 如胃、肠、肺、肝脏和神经系统等来执行。由此必须产生神经细胞、肌肉细胞和肝脏细胞等特殊细胞。这些细胞彼此都有不同之处。

但是, 维持生命所绝对需要的机能, 一切细胞都是相同的, 是由细胞器 (organelle), 即“小器官”的构造执行的。细胞器的构造, 所有的细胞基本上也是相同的。细胞的生命以及因此一切生物的生命所必需的这种细胞器, 将在第三章中阐述。在了解细胞的内部构造以前, 先看一看构成生物界和非生物界的物质的性质。

2 —— 物质和它的变化

人类是杂食性的，既吃植物也吃动物。那么人类在这儿吃些西红柿，在那儿吃些腊肉、鸡蛋，就把这些作为原材料混合在一起而生成的吗？如果只吃猪肉，结果也会变成猪吗？当然没有这回事。植物不同于人类，它的组成跟养料有显著的不同。植物主要摄取水和二氧化碳气体。

摄取营养，再把养料变成细胞所必需的物质，来维持生命。植物摄取简单的养料，变成构成它自身机体的复杂物质。人等动物先分解养料，譬如把植物的淀粉分解成糖，把肉分解成肉的组成单位，再把这些分解产物在细胞内合成各种组织成份，如人的肌肉和糖原（相当于动物中的淀粉）等。部分食物被氧化而提供能量。

这种养料的不断变化是生命的基本特点。无论在哪种细胞里，这种变化都是无数化学反应的结果。多谢十九世纪和二十世纪的化学家和生物化学家的努力，现在许多这类反应被弄清楚了，还能在试管内进行。

可是化学反应要怎样才是正确的呢？例如，糖怎样变成水和气体，或者变成酒精、纤维素或淀粉的呢？要理解化学反应，必须首先要弄清楚参加反应的物质。葡萄糖是什么物质（这里是葡萄糖，不是平时食用的蔗糖）？酒精又是什么物质？淀粉呢？跟胡萝卜黄色色素相似的视网膜色素呢？维生素A呢？水和空气呢？酸、碱和盐（食盐和泻盐是无数盐中的例子）呢？在十九世纪以前，人们对组成世界的物质的真相是不了解的。



图 2·1 昂图安·洛朗·拉瓦锡 (Antoine Laurent de Lavoisier 1743~1794) 和他的妻子 (乔治·戴维画)。

拉瓦锡是近代化学之父。当时认为,物质燃烧时神秘的火的元素——燃素(phlogiston)外逃。拉瓦锡证明,物质的燃烧就是它跟新发现的氧气化合。他给元素下了定义,还研究了金属和它的化合物的组成。依靠他的明确定义,产生了现在还用的合乎逻辑的化学命名法。(感谢洛克菲勒大学)

2·1 物质的本性: 元素和化合物

在 2000 年前,正象希腊人所说的那样,人们认为物质是由火、土、水和空气组成的。以后到了十八世纪,科学家们开始做实验。他们使物质时而混合,时而加热,时而燃烧,才学到许多物质性质的知识。十八世纪末,昂图安·洛朗·拉瓦锡 (Antoine Laurent de Lavoisier) 根据这些新发现的知识,弄清楚只有他讲的化合物和元素这两类纯物质。化合物能分解成元素,元素不能分解成其他

物质。例如，水是由氢元素和氧元素组成的化合物。

拉瓦锡给包括氢、氧在内的许多元素以近代的名称，提出了化学的系统命名法，化合物的名称就是测定它的组成元素而得到的。这种命名至今还被人们应用。例如，他把跟氧元素化合的金属叫做氧化金属，跟二氧化碳化合的金属叫做碳酸金属。此外，他还摒弃了“除去燃素的空气跟炭化合而成固定空气”的陈旧说法，改用“从碳和氧生成二氧化碳”的说法。

2·2 原子论

1803年约翰·道尔顿(John Dalton, 1766~1844)提出下列学说：组成物质的不是能分割成任意小的粒子，而是分到不能再分的粒子即原子。拉瓦锡把它叫“元素”，意思是用化学分解不会再变成其他物质的东西。道尔顿提出假设：元素是由相应的各种原子组成的。他推断，化合物是由若干个原子按一定比例化合而成的，也就是分子。这个推断是正确的。例如，水分子是由两个氢原子和一个氧原子组成的，二氧化碳分子是由一个碳原子和两个氧原子组成的。

按照这个学说，化学反应是怎么一回事呢？它是原子的重排、离解和缔合。

道尔顿发现各种元素原子的重量是不同的，而找到决定原子的相对重量即原子量的方法，却是经过50年以后的事。氢是最轻的原子，规定它的原子量是1。已知氧原子比氢原子重16倍，所以氧的原子量是16。按照这个方法分别决定所有元素的原子量*。

知道原子的原子量，就能确定化合物的分子量。它只要把组成分子的原子的重量加起来就是了。水分子是由两个氢原子和一个氧原子化合成的，因此它的分子量是 $1+1+16=18$ 。二氧化碳

* 现在人们把碳的原子量定为12，并以此为标准，算出其他原子的相对重量。这样，氢的原子量是1.008，氧的原子量是15.9994。

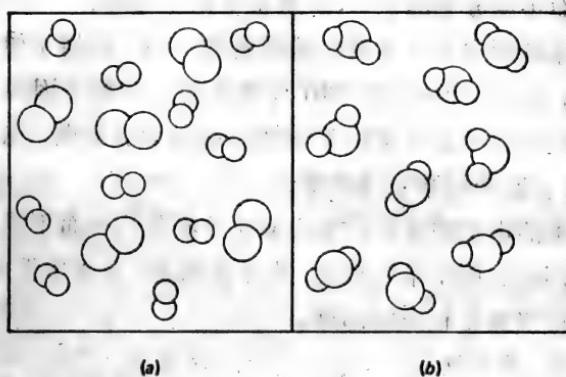


图 2-2 由氢和氧生成水

(a) 由两个氢原子组成的氢分子(H_2)和由两个氧原子所组成的氧分子(O_2)的混和物。(b) 两者发生化学反应而生成水分子(H_2O)。(林努斯·鲍林《大学化学》, 第三版, Freeman, San Francisco, 1964 年)

的分子量是多少? 一个碳原子的原子量是 12, 再有两个原子量是 16 的氧原子, 因此它的分子量是 $12+16+16=44$ 。

按照道尔顿的原子学说能够推断化合物的原子组成以及化学反应中原子的重排。但是, 直到 19 世纪末, 还一点也不知道原子本身的性质。事实上, 直到本世纪初, 从分子结构的种种发现, 知道原子这个东西确实存在, 而在这以前对原子的存在是有疑问的。

2.3 原子结构

目前知道, 原子并不象道尔顿所想象的那样是不能再分的, 它有非常复杂的结构。可是, 利用容易理解的简单模型也能充分解释物质的性质。原子是由电子、质子和中子三种粒子组成的。

2.3.1 电子

电子是人们最早发现的比原子更小的粒子(亚原子)。早在十九世纪初叶, 人们已对原子和电子有什么关系有了一些头绪。例如, 根据通电能使水等化合物分解成元素, 推断出电是附着在原子

上的独立而不能分割的粒子，就是电子是存在的。

第一个证明电子存在的实验是由约·约·汤姆生爵士 (J. J. Thomson, 1856~1940) 在 1897 年完成的。汤姆生因为有关导电的光辉研究而得到诺贝尔物理学奖。他的研究证明，电子是带负电的粒子，它比任何原子轻得多。

带负电的电子的发现，是说明原子不是均一而不能分割的粒子的最初例证。原子不带正电，也不带负电，而是中性的。因此，原子里还应当有带正电的部分。

2·3·2 原子核

1911 年厄内斯特·卢瑟福 (Ernest Rutherford, 1871~1937) 做了一个实验，根据这个实验能推断原子核的结构。卢瑟福用带正电荷的氦原子，即 α 粒子，来冲击极薄的金箔。这时大部份 α 粒子毫无阻挡地直线通过金箔，但是极少数 α 粒子（大约是一万个粒子中有一个）象遇到障碍物那样被弹了回来。

卢瑟福从这个划时代的实验中得出如下结论：在原子的内部

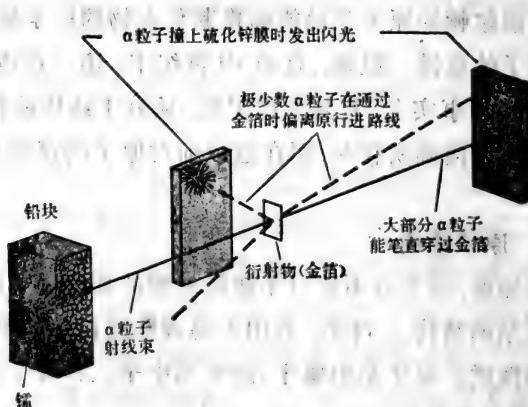


图 2-3 证明“原子的大部份是空的，只有极小部份被原子核占有”的实验示意图。卢瑟福在做这个划时代实验时，已经得到诺贝尔化学奖(1908年)。(林努斯·鲍林《大学化学》，

第三版, Freeman, San Francisco, 1964 年修订)

大部份是空的。因此绝大多数的 α 粒子能通过金箔。(在这个空间，带负电的电子在一停不停地转动。)原子里带正电的部分集中在很小的体积里，它叫做原子核。就是只有在中途偶然撞上金箔的原子核的极少数 α 粒子才被撞回。



图 2·4 1911 年几位伟大的物理学家聚在一起，召开了第一次索尔贝物理学会议。

站立的人从左到右是戈尔德施米特 (Goldschmidt)、普朗克 (Planck)、鲁本斯 (Rubens)、索木非 (Sommerfeld)、林德曼 (Lindemann)、德布罗意 (de Broglie)、克努森 (Knudsen)、哈森内尔 (Hosenöhrl)、霍斯泰莱特、赫尔岑 (Herzen)、金斯 (Jeans)、卢瑟福、卡梅林昂内 (Kamelingh Onnes)、爱因斯坦 (Einstein)、朗之万 (Langevin)。坐的人从左到右是能斯特 (Nernst)、布里鲁安 (Brillouin)、索尔未 (Solvay)、劳伦斯 (Lawrence)、华尔伯 (Warburg)、佩兰 (Perrin)、维恩 (Wien)、居里 (Curie)、彭加勒 (Poincaré)。(感谢索尔未和西)

2 年后的 1913 年(卢瑟福实验后两年)，伟大的丹麦物理学家尼尔斯·玻尔 (Niels Bohr, 1885~1962) 发表了原子核的详细模型。玻尔当时是在卢瑟福研究室工作的年轻研究者，他知道物理学的经典规律不能描述原子，就不依赖这些规律，他得到马克斯·普朗克 (Max Planck) 和阿尔伯特·爱因斯坦 (Albert Einstein) 提出的当时新的量子论的启发，完成了以上工作。玻尔因为提出玻尔的原子模型，在 1922 年得到诺贝尔物理学奖。现代的原子结构理论就是从玻尔模型改进、发展而来的。

2·3·3 原子象什么

原子很小,用任何显微镜都看不到,当然不能正确地说出原子象什么。而且电子很快地在运动,好象飞行中的飞机螺旋桨。螺旋桨在快速旋转时,看上去象块模糊的圆板。同样,电子在快速运动,原子就好象被一团球状的云雾所遮蔽。跟螺旋桨占有一定的空间同样,电子在原子核周围也占有一定的空间。

玻尔第一个叙述电子在原子核周围的轨道上象行星绕着太阳那样运转。后来经过研究知道,电子的运动很复杂,它时而进入核区,时而又飞出,时而靠近,时而又远离。玻尔轨道相当于离电子最频繁通过的核区的距离。它是电子云中密度最高的球状区域。

原子核比原子本身小得多,设原子核的直径是1厘米,原子的外缘就有600米。正象下一章所讲的,电子的重量几乎等于零,所以原子的重量都集中在原子核里,它的密度大得使人不相信。如果把原子核填满在1立方厘米的空间里,那末它就有二亿多吨重吧。

2·3·4 原子、同位素、放射性

原子核是由质子和中子两种微粒组成的。原子核的正电荷来自质子,每种元素都有特定数量的质子,质子带一个正电荷。还有同样数量的带一个负电荷的电子,因此原子呈电中性。

在原子核里还有不带电的粒子,这就是中子。中子是1932年发现的。中子和质子,它们的质量几乎相同。中子的重量是电子的1839倍,质子的重量是电子的1836倍。从原子量来说,质子和中子都接近1。因此,原子量的大小,跟核里质子数和中子数的和很接近。

最轻的常见元素氢没有中子,它是由一个带一个负电荷的电子和一个带一个正电荷的质子组成的。氢跟所有的原子一样呈电中性。氢的原子量是1,因为它只含一个质子。跟所有元素一样,氢的化学性质取决于电子数,这里就是1。

氢弹不含有原子量 1 的氢(^1H)，而含有氢的两个变种，即氢的同位素(isotope)，一个是 ^2H ，叫重氢或氘(deuterium)，另一个是 ^3H ，叫做氚(tritium)。

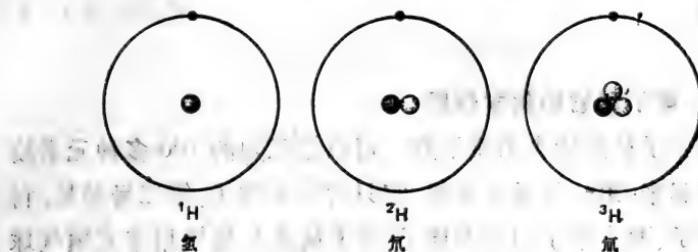


图 2-5 氢的三种同位素

三者的原子核都有一个质子，但是中子数不同。普通氢(^1H)没有中子。氘(^2H)只含一个中子(在普通的氢气中约含 0.015%)。氚(^3H)是放射性同位素，它的原子核含有两个中子，它能由人工合成。

氢的三种同位素 ^1H 、 ^2H 、 ^3H ，都含有一个质子和一个电子，都有氢的化学性质。但是它们所含的中子数不同。最大量存在的氢不含中子，因此原子量是 1。而 ^2H 有一个质子和一个中子，因此原子量是 2。 ^3H 有一个质子和两个中子，因此原子量是 3。在自然界，大部份元素是以几种同位素混和物的形式存在的。锡是第一名，它是 10 种同位素的混和物。

原子核里的中子数不影响化学性质，但是对原子核的稳定性影响很大。例如， ^1H 和 ^2H 很稳定。而 ^3H 不稳定，它的原子核会不断爆裂，就是衰变。这样， ^3H 跟所有的不稳定的同位素一样，它有放射性。

无论是稳定的同位素或者不稳定的同位素，都是生物化学研究中极重要的工具。在研究食物的代谢时，用有放射性的同位素来取代一种或一种以上的原子而得到的标记物质是很有用的。生物接受标记物质后，就能用盖革计数器来追踪这些物质的存在。人们使用同位素标记技术的最大成果，是发现生物的组成成份不断

转的事实。就是它们不断解体，不断生成。表面上不活泼的骨骼和牙齿，也使它的部分钙跟血液里的钙交换。利用标记法，能够详细研究生物化学反应的途径。在本书里我们将介绍一些应用同位素的实验。

2·4 电子和它的化学性质

根据原子核里所含的质子数，可以把已知的 100 多种元素按顺序排列起来。第一号元素是氢，它只含一个质子。第二号是氦，它有两个质子、两个中子和两个电子，原子量是 4。氦气用来充填气球和飞艇。氦跟其他元素不同，它的化学性质不活泼，不跟任何元素化合。这些元素叫做稀有气体。这类化学上不活泼的元素还有 5 种，它们都是气体，就是氖、氩、氪、氙和氡。

稀有气体为什么会有惰性呢？这是因为这些元素都有稳定数

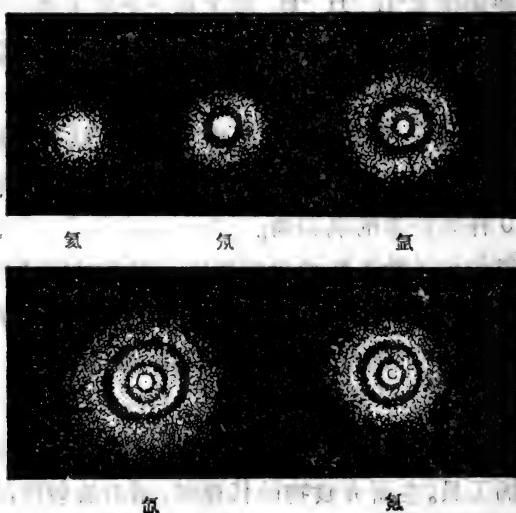


图 2-6 惰性气体原子的电子分布图。

该图表明电子的分布是分层的。（林努斯·鲍林《大学化学》，第三版，Freeman, San Fransisco, 1964 年）

目的电子，它们的电子层已经充满*。氦在氦电子层（第一电子层）上有2个电子，已经充满。氖的第一电子层上有2个电子，它外边的氩电子层（第二电子层）上有8个电子。氯有六个电子层，它们都被电子充满。

氦电子层	电子2个
氖电子层	电子8个
氩电子层	电子8个
氪电子层	电子18个
氙电子层	电子18个
氡电子层	电子32个

（氯的总电子数是86个）

元素的化学性质取决于电子数。各种元素电子层上的电子数都有个倾向，就是用各种方法，或者把电子给予其他原子，或者从其他原子取得电子，或者跟其他原子共用电子，使原子的外层电子层尽可能地充满，尽可能地接近稳定的电子状态。

2·4·1 金属、电子供体

按照原子核里的质子数顺序，把元素排列起来，在稀有气体后面是在充满的电子层外面还多1个电子的元素。氦的后面是锂。锂有3个质子和3个电子。因此，能容纳2个电子的氦电子层被充满后，在能容纳8个电子的氖电子层上就只有1个电子。所以锂常失掉它多余的1个电子，达到稳定的氦的电子状态。

跟锂相似，钠也有1个要丢失的电子。钠有11个电子。氦电子层和氖电子层都被充满后还多1个电子在氩电子层。这个电子层能容纳8个电子。钾元素也是如此，它的1个多余电子存在于氯电子层，它里边的各电子层都被电子充满。这一类元素叫做碱金

* 译者注：在原子核外层能容纳的电子数有一定限度，它按照 $2n^2$ 公式计算。因此，第一电子层最多能容纳2个电子，第二电子层最多能容纳8个电子，第三电子层最多容纳18个电子，但是任何原子的最外电子层最多不超过8个电子。

表 2-1 生物学上的重要元素¹

元素名称	元素符号 ²	原子序数 ³	生物功能
氢	H	1	水和多种生物物质的成分
硼	B	5	对有些植物是必需的
碳	C	6	很多生物物质的成分
氮	N	7	很多生物物质的成分
氧	O	8	水和很多生物物质的成分
钠	Na	11	存在于细胞外的主要阳离子
镁	Mg	12	动物需要少量。在植物中是绿色色素叶绿素的必要成分。
磷	P	15	很多生物物质的成分。在新陈代谢中被用于能量传递。
硫	S	16	很多生物物质，尤其是蛋白质的成分。
氯	Cl	17	动物体内的主要阴离子
钾	K	19	细胞内的主要阳离子
钙	Ca	20	骨骼和牙齿的主要成分
铁	Fe	26	多种生物物质的成分，特别是红细胞的血红蛋白的成分
钴	Co	27	维生素B ₁₂ 的成分
碘	I	53	甲状腺激素的成分

1. 此外，还需要微量的锰、铜、锌等。

2. 元素符号用1~2个字母表示。

3. 原子序数等于原子核里的质子数。

属，锂、钠、钾、铷、铯和钫等属于碱金属。

碱金属最重要的特性是它们的化学性质异常活泼，因为它们容易失掉多余的电子，达到稳定的稀有气体状态。也就是说，碱金属只要碰到能接受电子的元素，总会失去它多余的电子。结果是原子核里的带正电的质子数比电子数多一个，原子就带一个正电

荷。这种带有电荷的原子，叫做离子。在自然界中，碱金属是以带一个正电荷的稳定阳离子的形式存在的。

所有的金属都失去电子，呈稳定的电子状态，因此它们都是阳离子。叫碱土金属的另一类金属，有2个能失去的电子，因此通常呈带2个正电荷的离子形式。碱土金属包括镁、钙、锶、钡和镭等。铝有3个能失去的电子。

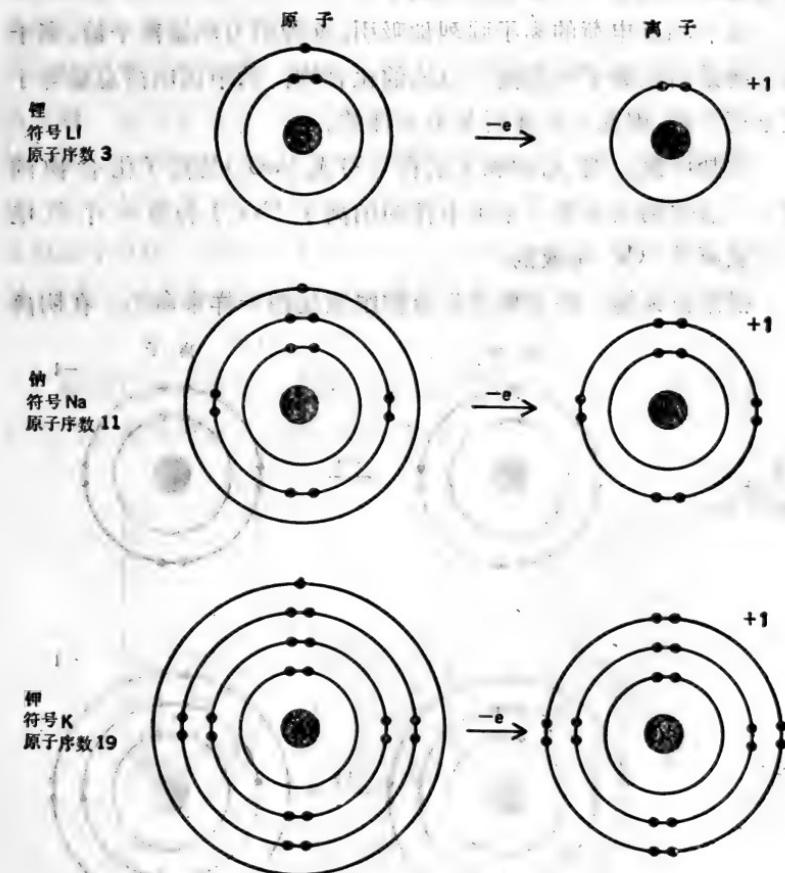


图 2-7 锂、钠、钾是最外电子层上有一个电子的元素，失掉这个电子，它们的原子就有稀有气体那样的稳定电子结构。这时它们带一个正电荷。失去电子或者得到电子而带有电荷的原子，叫做离子。

2·4·2 阴离子和离子化合物

金属把多余的电子给谁？有一类只接受一个电子的元素，这就是**卤素**。氟、氯、溴、碘等属于卤素。要充满这些元素的外层电子层，只缺一个电子，它们容易接受一个电子，变成稀有气体的电子状态而带一个负电荷。这正好象碱金属失去多余的电子那样。卤素通常变成带一个负电荷的离子。

带有相反电荷的离子强烈地吸引。这种引力叫做**离子键**。离子化合物是由阳离子和阴离子组成的化合物，其中正电荷总量等于负电荷总量，因此从整体看是电中性的。

食盐即氯化钠（用钠和氯的符号写成 NaCl ）是离子化合物的例子。氯化钠是由带一个正电荷的钠离子 (Na^+) 和带一个负电荷的氯离子 (Cl^-) 组成的。

根据拉瓦锡，很多离子化合物跟氯化钠一样来命名。在阴离

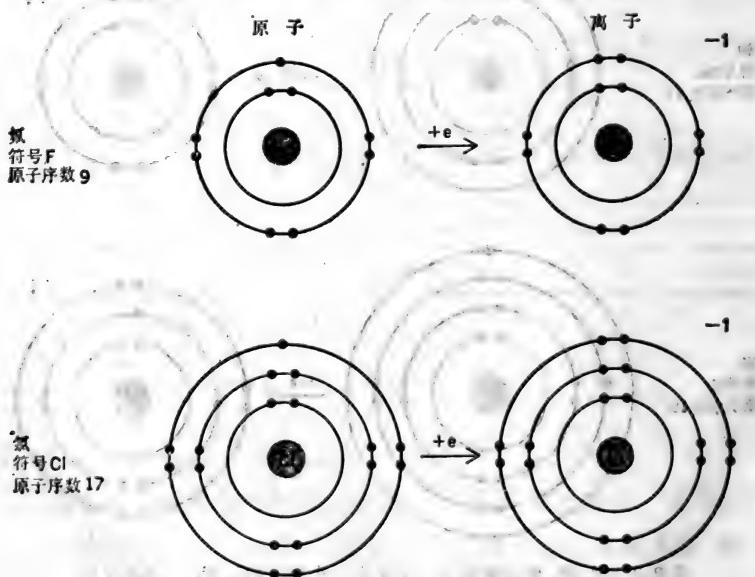


图 2-8 氟和氯的外层电子比惰性气体的元素少一个。因此，获得一个电子后形成稳定的结构，它叫做阴离子。

子的后面加一个“化”字，而阳离子仍保留原有金属的名称。例如，预防龋齿的氟化物添加水含有氟化钠，使铝制品光泽变暗是因为生成氧化铝薄膜。

2·4·3 质子的供体(酸)和受体(碱)

盐酸(HCl)等酸把氢离子给予对方。氢离子(H⁺)带正电荷，它是氢原子失去电子而生成的质子。酸的定义是质子的供体，就是具有能失去的质子的物质。

酸把质子给予碱。碱定义为质子的受体。植物的灰水是最普通的碱，用来去污。它就是氢氧化钠(NaOH)，是很多碱类物质的一种，它的质子受体是带一个负电荷的氢氧根离子。氢氧根离子是由1个氢原子和1个氧原子结合而成的带负电荷的原子团。氢氧根离子(OH⁻)遇到质子(H⁺)，就化合而形成水分子(H₂O)。同样，当氢氧化钠和盐酸混合后，就反应而生成水和氯化钠，即食盐。



酸和具有氢氧根离子的碱能生成水和盐。因此，氢氧根离子也可以看成是失去一个质子的水分子。

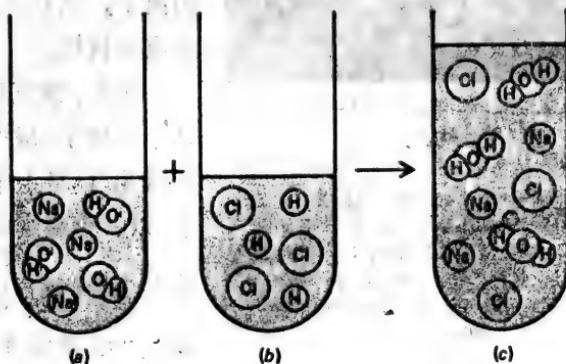


图 2·9 氢氧化钠和盐酸反应，生成水和盐 (a) 在氢氧化钠溶液里含有钠离子(Na⁺)和氢氧根离子(OH⁻)。 (b) 在盐酸溶液里含有氢离子(H⁺)和氯离子(Cl⁻)。 (c) 把两种溶液混后，H⁺ 和 OH⁻ 两种离子结合生成水分子(H₂O)。 钠离子和氯离子仍旧留在溶液里。

2·4·4 共价键——电子的共用

在水分子中，连结氢原子和氧原子的键不是离子键。它是另一种最普通的化学键，叫做共价键。以共价键结合的原子，既不从其它原子取得电子，也不把电子给其他原子，而是双方合用电子。再稍微说得正确一些，就是它们共用电子对。

在水分子里的氢、氧原子共用的一对电子，其中一个电子由氢原子供给，另一个由氧原子供给。这种关系如下式所示：



组成共价键的共用电子对，属于氢和氧两个原子。因为这样共用电子，各个氢原子最后有2个电子，有稳定的氦的结构，各个

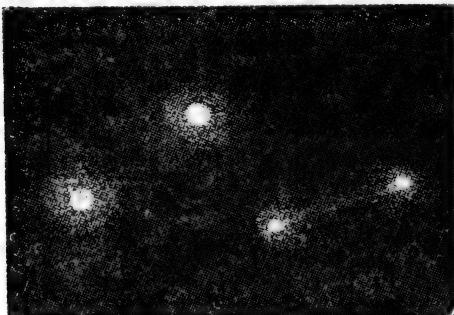


图 2-10 以共价键结合的氢分子 (H_2) 的电子分布图。

两个氢原子各出1个电子，共2个电子，它们主要在两个原子核之间旋转。在图上，这个范围用浓阴影表示（在原子核的部分电子密度最大）。被两个原子核吸引的2个电子，连结氢原子而组成共价键。（林努斯·鲍林《大学化学》第三版，Freeman, San Francisco, 1964年）

组成的，每个氧原子的氖电子层有6个电子，它们组成双键而结合

氧原子实际上有8个电子，变成稳定的氖的结构。

电子数不够稳定数的原子，要变成稳定结构，或者得到电子而变成带负电的离子，或者共用电子而生成共价键。

例如，氯气 (Cl_2) 是由2个氯原子（每个氯原子的氖电子层上有7个电子）以共价键结合而成的。

就是能写成 $\text{:}\ddot{\text{Cl}}\text{:}\ddot{\text{Cl}}\text{:}$ 。

氧气 (O_2) 是由2个氧原子

* 氧原子实际上不是有6个而是有8个电子。其中2个在氯电子层，6个在氖电子层，这个电子层没有充满。可是只有没有充满的电子层才能参与反应，通常只表示这种电子层上的电子。

起来。就是两个原子以 $\ddot{\text{O}}\cdots\ddot{\text{O}}$ 形式共用2对电子。共用电子对从效果上看是属于由它结合的两个原子的，因此氯原子和氧原子都有8个电子的稳定结构。

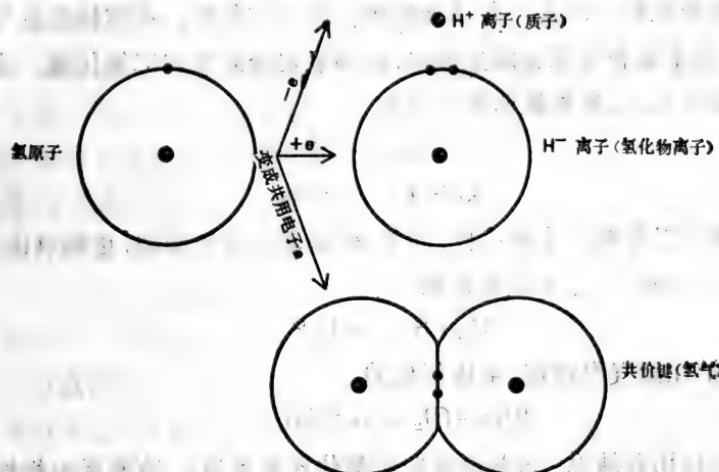
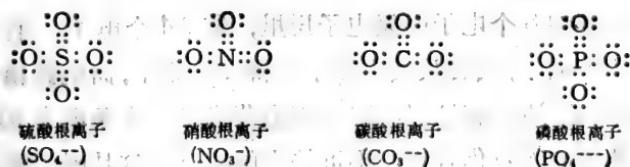


图 2·11 氢原子得到或失去1个电子，变成稳定的电子结构。氢原子失去1个电子，变成 H^+ 离子，即质子。它得到1个电子，变成为 H^- 离子(氢化物离子)，或者它共用电子，生成共价键，变成稳定的氯型结构。氢跟氧共用电子，生成水分子。就这样，氢在无数生物物质中跟碳、氧、氮等共用电子。2个氢原子共用电子时生成氢气(H_2)。

很多化合物既有共价键又有离子键。除了氢氧化钠以外，还有硫酸镁(MgSO_4 ，即泻药)、硝酸银(AgNO_3 ，用于新生儿的眼睛消毒)、碳酸氢钠(NaHCO_3 ，又叫重碳酸钠)等。碳酸氢钠用作消化剂，还单独用或者和磷酸二氢钠(NaH_2PO_4)等混合制成发酵粉，作烘制面包用。在这些化合物中用质子取代带正电的金属离



子，就分别生成相应的酸，如硫酸(H_2SO_4)、硝酸(HNO_3)、碳酸(H_2CO_3)和磷酸(H_3PO_4)。

2·4·5 氧化、还原和电子

物质在燃烧时发生什么变化呢？在有空气时，可燃物跟氧气化合，就是氧和氢化合而生成水，碳和氧化合而生成二氧化碳。这叫做氧化反应，氢和碳叫做被氧化。



跟氧以外的非金属反应，同氢、碳跟氧的反应类似，也叫氧化。例如，氢和硫化合，生成硫化氢。



此外，钠在氯气里燃烧，生成氯化钠。



比较正确地说，这些反应叫做氧化还原反应。有些反应物被氧化（上面列举的H、C、Na等），另一些反应物（上面列举的O、S、Cl等）叫做被还原。用近代语言来说，氧化就是原子或原子团（如钠原子）失去电子，而还原就是原子或原子团（如氯气）得到电子。

在生物细胞里，氧化还原反应有极重要的意义。在后面各章讲到，糖是在植物中二氧化碳被还原的产物。以后这些糖以及由它生成的物质被氧化，提供细胞活动所需的能量（参看第3章）。

2·5 有机化学或碳的化学

在所有元素中，有一个元素跟几乎所有的生物有特别密切的关系，它就是碳。

在能容纳8个电子的氯电子层里，碳有4个电子。它不能失去它的4个电子，或者从其它原子取得4个原子，而达到稳定的状态。就是说，还没有发现带四个正电荷或带四个负电荷的离子。可是碳是组成无数化合物所不可缺少的成分。这是因为碳容易生

成共价键，并由这种键生成长链状分子，还能生成有侧链的分子以及有环状的奇形怪状的分子。碳原子在这些分子中的数目少的有几个，多的有几百、几千甚至几百万个。

2·5·1 烃

最简单的碳化合物是烃，它只由碳和氢组成。烃中最简单的分子是甲烷(CH_4)。它是由一个碳原子和四个氢原子共用4对电子而生成的，写作右图(a)。共用电子对即共价键常用短线表示。

甲烷是在地球形成时包围地球的原始大气中的一种成份。地球上生命就诞生在这种大气中，因此甲烷也许是在生物进化中无数碳化合物的最原始的化合物。

在生物体内发现的烃很少。从橡胶树汁液中取得的橡胶就是烃，它有很多双键的无限长的碳链。

胡萝卜、奶油、蛋黄和西红柿等的特有色素是名叫胡萝卜素的烃。

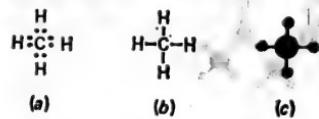


图 2-12 甲烷(CH_4)结构的三种表示方法。

碳原子和氢原子各持有一对电子。一对电子在图(a)中用两个黑点表示，在图(b)和(c)中用短线表示。图(c)中的碳原子用大的黑球表示，氢原子用灰色的小球表示。在本书中，以后用这种简便表示方法表示(碳和氢以外的原子用在圆圈中写上原子符号的方法来表示。如氧原子用 O 、磷原子用 P 表示)。



图 2-13 橡胶分子的一部分

2·5·2 其他几种有机物

大多数含碳的物质即有机物，含有碳和氢以外的元素。例如，叫做维生素A原的胡萝卜素分子，把它一分为二，在切断的一端接

上氢和氢氧根,就变成维生素A。在它的末端再略作改变,就变成视黄醛(retinal)。它存在于视网膜上,是人们在暗处保持视力所必不可少的物质。

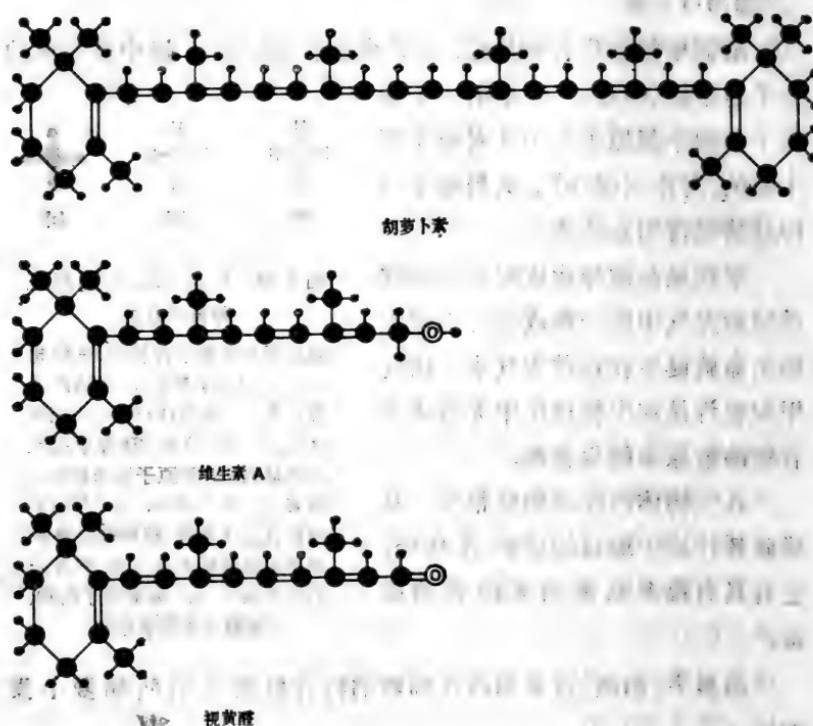


图 2-14 桔色的植物色素胡萝卜素,被氧化而一切为二,变成维生素A。维生素A进一步被氧化,变成叫视黄醛的色素,它是在暗处保持视力所必需的。

维生素A和视黄醛分子都含有氧原子。视黄醛中的氧以双键结合,是分类作醛的化合物的一个例。维生素A有羟基($-O-H$),因此是醇的一种。在啤酒、葡萄酒和威士忌酒里所含的醇是乙醇。擦用的醇是异丙醇。

碱性的氢氧根 OH^- 容易跟氢离子 H^+ 结合,而醇的羟基跟它

不一样，跟碳形成共价键，因此不带电，缺乏化学活性。

有机化合物中的碱不是有羟基的化合物，而是含氮的化合物。氨(NH_3)是碱，它吸引氢离子即质子而生成 NH_4^+ 。

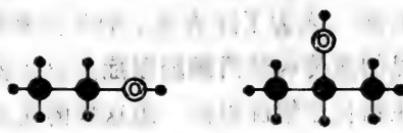
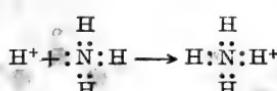


图 2-15 两种常见的醇的结构



氨的 1 个、2 个或全部 3 个氮氢键，用氮碳键取代，而氮跟碳

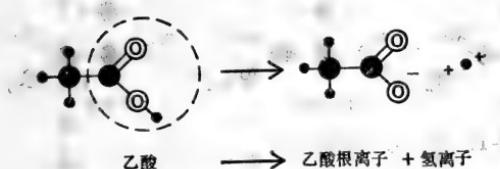


图 2-16 乙酸是一种常见的羧酸。它能离解成乙酸根离子和氢离子。图中用圆圈围住的部份是羧基。

由共价键结合。这样生成的有机物中的氮，常常吸引质子而显示碱性。

最普通的有机酸是羧酸。羧基是质子的供体。食用的醋通常是

5~7% 的乙酸溶液，乙酸是一种羧酸。生物学上重要的化合物，很多是磷酸(H_3PO_4)的有机衍生物(例如图 2-20)。

2.5.3 氨基酸和苯丙酮酸尿症

在有些有机分子中，酸性基团和碱性基团能够跟碳原子连结而共存。氨基酸就是一个例(详见第 5 章)，它是有氨基的羧酸。在自然界有很多氨基酸。最简单的氨基酸是甘氨酸(glycine)，在它的 1 个碳上结合有 2 个氢、1 个氨基、1 个羧基。谷氨酸(glutamic acid)是另一种氨基酸，它有 2 个羧基，叫做二羧酸。谷氨酸一钠(MSG)是调味品，特别是在中国菜中用来提高食物的鲜味。还有苯丙氨酸(phenylalanine)、酪氨酸(tyrosine)等氨基酸。

氨基酸是对生物必需的物质，但是在体内存在过量必须加以处理。人为了除去多余的苯丙氨酸，先使它变成酪氨酸。患有罕见的遗传病苯丙酮酸尿症的婴儿丧失这种机能。在查明这种病的生物化学情况以前，患这病的儿童会因为广泛的代谢障碍而引起神经失常。但是，现在给予这些儿童含苯丙氨酸少的食物，他们就能长大成人。

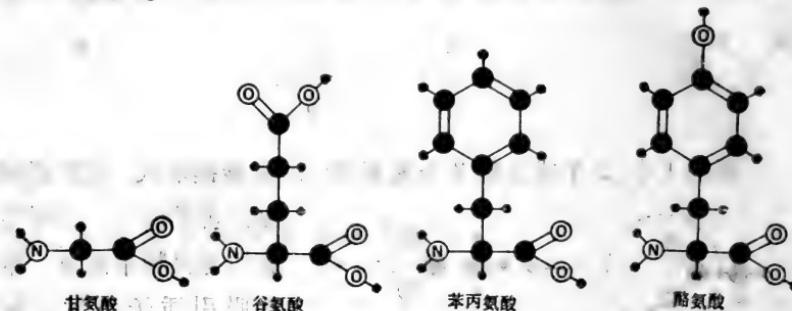


图 2-17 四种氨基酸的结构

2.5.4 糖和手性碳原子

各种糖之间有微妙的差别。例如，叫做葡萄糖和半乳糖的两种糖，结构几乎相同。就是两者的分子式都是 $C_6H_{12}O_6$ ，6个碳原子互相连结，其中5个碳原子上有羟基，另一个碳原子跟氧原子以双键结合(醛)。但是葡萄糖和半乳糖毕竟是不同的糖。说明它们的差别的是，患有少见的病半乳糖血症的儿童或者发育正常，或者精神失常严重。乳汁中含大量半乳糖，而患这种病的儿童不能代谢而利用半乳糖。但是，用其他糖(如葡萄糖)代替半乳糖加在食物里，这些儿童就能正常发育。不这样做就出现精神失常。

葡萄糖和半乳糖之间的差别，在于手性碳原子的空间排列，如果1个碳原子跟4个不同的基团结合，就有两种不同的立体构型。它们好比右手和左手，互相有镜象的关系。

葡萄糖和半乳糖的第2、3、4、5个碳原子是手性的，它们的第4个碳原子的立体构型不同。改变任意的手性碳原子的立体构

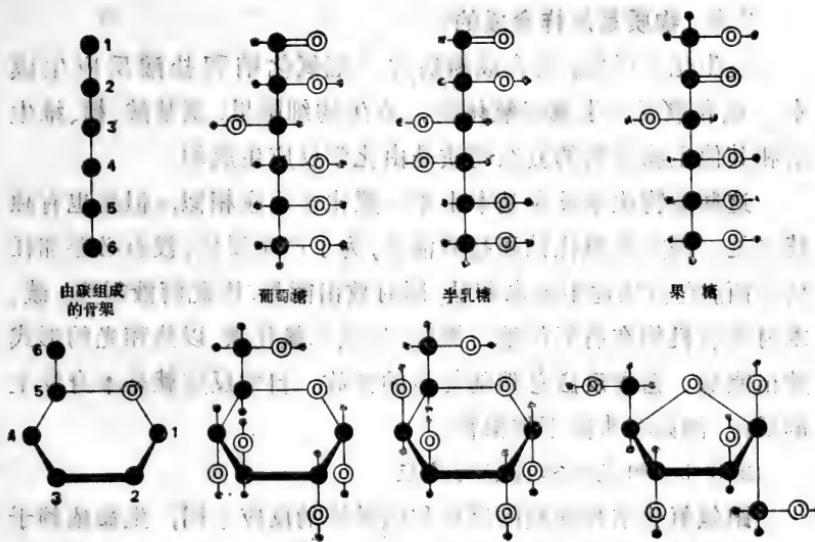
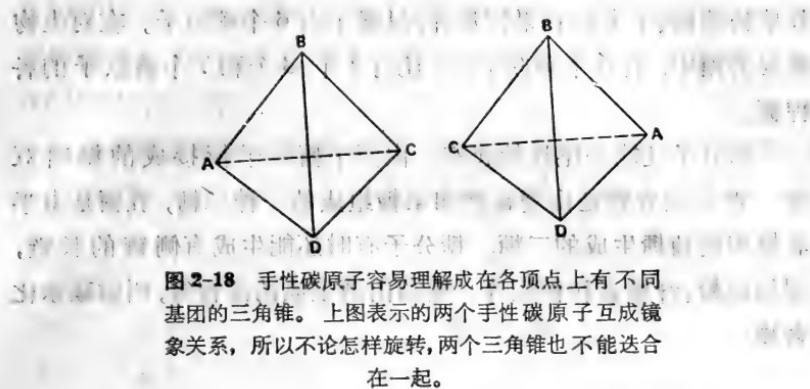


图 2-19 糖的结构。在溶于水的状态下，有开环结构的糖不限于本书列举的一部分。而大部份分子都呈六角或五角的环状结构。图上环平面跟纸面成直角，粗线画的键靠近读者。如果把环平面转到纸面上，就变成其他糖。例如甘露糖和太罗糖等 16 种不同的糖。

还有在其他方面结构不同的糖。在糖分子中通常在碳原子上连结有 1 个羟基，而只在 1 个碳原子上有以双键结合的氧原子。葡萄糖和半乳糖在第一个碳原子上有以双键结合的氧。糖分子里不

都象葡萄糖、半乳糖和果糖那样，只限于有6个碳原子。在对生物重要的糖中，有5个碳原子的，还有4个、3个和7个碳原子的各种糖。

糖分子还能头尾连接起来。由两个糖分子衔接成的糖叫双糖。蔗糖或食糖是由葡萄糖和果糖组成的一种二糖，乳糖是由半乳糖和葡萄糖生成的二糖。糖分子有时还能生成有侧链的长链，例如淀粉、纤维素和糖原等。糖和由糖生成的淀粉等，叫做碳水化合物。

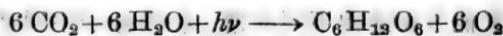
2·6 物质是怎样合成的

发生化学反应，会合成新物质。氢氧化钠和盐酸反应生成水。碳和氧反应生成二氧化碳。在生物细胞里，氨基酸、糖、维生素和其他生物必需的复杂物质是由化学反应生成的。

这些生物化学反应基本上跟一般化学反应相似，但是也有独特之处。例如氢氧化钠和盐酸混合，为了产生反应，没有必要加任何东西。它自然地生成水和盐，同时放出能量，因此溶液很热。碳、木材等有机物在有氧的地方燃烧，生成二氧化碳，以热和光的形式放出能量。自发反应总伴随能量的释放。自发反应就是本身发生的反应，例如石头向下坡滚落。

2·6·1 阳光和取得能的反应

跟氢氧化钠和盐酸的反应和碳燃烧的反应不同，生命依赖于不能自发发生的许多化学反应。它是上坡反应，它需要能量。要发生这种反应，生物所需的能量最终来自太阳。在绿色植物的叶绿体中，光的能量转化成化学能。因此发生叫做光合作用的一系列复杂反应，从二氧化碳、水和光的能量($h\nu$)生成糖和氧气。



光合作用是从以绿色素——叶绿素为主吸收光能开始的。这种光能用来再生为合成葡萄糖所必需的分子。其中的一种是

NADPH(烟酰胺腺嘌呤磷酸二核苷酸), 它为把二氧化碳还原成葡萄糖提供电子。NADPH是由光和NADP⁺(就是用过的NADPH)再生的。

光的能量也用来生成ATP(三磷酸腺苷)。ATP是细胞能量

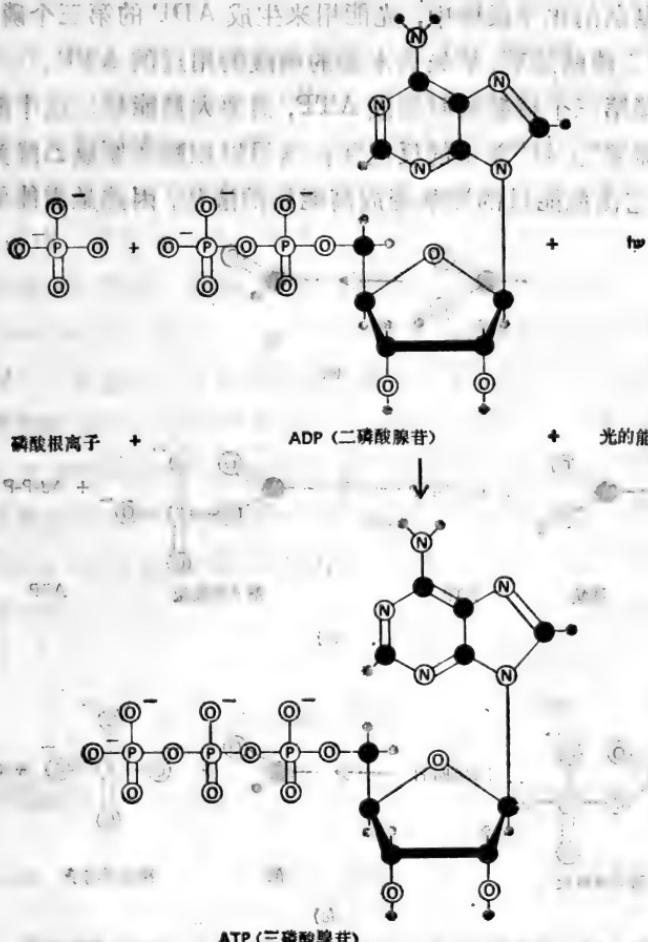


图 2-20 植物的叶绿体利用光能($h\nu$), 从磷酸和ADP合成ATP。

ATP分子由3个并列的磷酸根跟糖即核糖(图中用环状构造表示)结合, 它们再跟含氮的弱碱腺嘌呤结合。腺嘌呤和核糖的化合物叫做腺苷。ATP是三磷酸腺苷的省略语。

的流通“货币”，实质上是支付所有细胞里的上坡反应消耗的能量“债务”的。

2·6·2 ATP 推动需能反应

在叶绿体里的光能，是以 ATP 的磷酸键形式存贮起来的。在一系列复杂的化学反应中，光能用来生成 ADP 的第三个磷酸键。ADP 即二磷酸腺苷，是失去末端的磷酸的用过的 ATP。

连接第三个磷酸根而生成 ATP，需要大量能量。这个能量怎样推动需要“上坡”能量的反应呢？这里以羧酸还原成乙醛为例来说明。它由低能量的羧基变成高能量的醛基，因此是需能的吸热

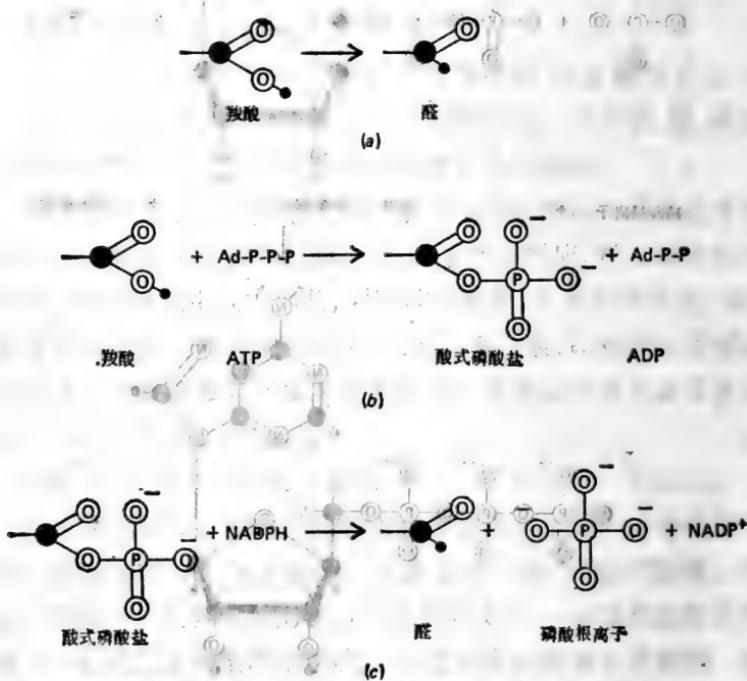


图 2-21 羧基还原成醛的反应。(a) 是吸热反应，也就是需能反应。而跟由 ATP 水解成 ADP 的反应偶联时上述反应就能发生((b) 和 (c))。因为 ATP 水解时生成的能量超出所需的能量。在叶绿体里，磷酸甘油酸变成二磷酸甘油酸，以后象(b) (c)那样还原成磷酸甘油醛。这是从二氧化碳还原成葡萄糖所必不可少的反应。

反应。所需的能量是由 ATP 的第三个磷酸根的转移来提供的。原因是反应产物的磷酸化羧酸和 ADP 的能量，比反应物的羧酸和 ATP 的能量少。

以后磷酸化的羧基被还原成醛，这时氢（即氢原子形式的转移电子）由 NADPH 提供。这也是放热反应（参看图 2-21(c)）。

这样，消耗 ATP 的磷酸根里贮存的能量，“羧酸 → 醛”这个吸热反应，就变成“羧酸 + ATP → 磷酸化羧酸 + ADP”和“磷酸化羧酸 + NADPH → 醛 + 磷酸 + NADP”的放热反应。它们是由二氧化碳和水合成葡萄糖的光合作用中最重要的反应。

2·6·3 葡萄糖的光合作用

约在 25 年前，美国加里福尼亚大学的梅尔文·卡尔文 (Melvin Calvin, 1911~) 为了阐明二氧化碳和水合成葡萄糖的过程，开始进行一系列的研究。他不用正常的 ^{12}C ，而用含它的放射性同位素 ^{14}C （比正常的碳多 2 个中子）的二氧化碳。这样让藻类生长几秒钟后把它杀死。测定哪些物质有放射性。结果他发现，最先出现放射活性的物质是叫做磷酸甘油酸的三碳化合物（参看图 2-22）。他还发现，磷酸甘油酸不是由 3 分子二氧化碳生成的。

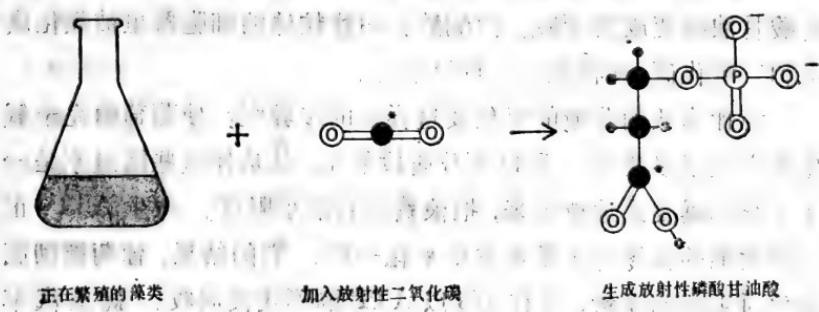


图 2-22 为了了解从二氧化碳和水由光合作用合成葡萄糖经过哪些阶段，梅·卡尔文把标记 ^{14}C 的二氧化碳加入正在繁殖的藻类中，然后追踪分析哪些物质有放射性。结果发现，最先有放射性的物质是磷酸甘油酸。由于卡尔文在阐明光合作用生物化学途径上的贡献，他在 1961 年获得诺贝尔化学奖。

在 3 个碳原子中，只有一个，即羧基中的碳原子有放射活性。它是有放射活性的二氧化碳跟二碳化合物化合而成的吗？他证明了合理的设想。实际上二氧化碳是先跟磷酸五碳糖二磷酸核酮糖结合，生成六碳化合物，它再分解成 2 个磷酸甘油酸分子。

从二磷酸核酮糖、二氧化碳和水合成葡萄糖的化学变化，见图 2-23。有 6 个碳的葡萄糖分子不是由 1 个二磷酸核酮糖和 1 个二氧化碳分子生成的最终产物，而是 6 分子二氧化碳跟 6 分子二磷酸核酮糖加成的最终产物。第三步中生成的磷酸甘油醛的大部分决不是按照原方向进行而生成葡萄糖，而是按箭头指出的圆回到出发点。在生成四碳糖、六碳糖、七碳糖的 6 个阶段反应中，三碳化合物磷酸甘油酸分子时而结合，时而分离，再生起始物质，即必需的五碳糖二磷酸核酮糖。

2·6·4 葡萄糖的氧化和能量回收

不论在植物或动物中，葡萄糖被氧化而变成二氧化碳和水，这时合成葡萄糖时用掉的能量，大部分以 ATP 形式被回收。葡萄糖在分解时的最初几步反应，跟合成葡萄糖的最终几步反应相似，只是方向相反。葡萄糖逐步分解，生成磷酸甘油酸。再经过几步，磷酸甘油酸变成丙酮酸。丙酮酸在叫线粒体的细胞器里被氧化成水和二氧化碳，这将在下一章里叙述。

为什么从葡萄糖的氧化要这样多的步骤呢？使葡萄糖完全氧化要产生很多能量。所以要分阶段氧化，就是使这些能量不是一下子全部爆发式地放出来，把浪费减到最小限度。再生 ATP，正好比大笔的钱零零星星地拿出来花一样。它的结果，葡萄糖彻底氧化时生成的能量，约有 $2/3$ 以 ATP 的形式被回收。就象汽车的发动机是以汽油代替葡萄糖来燃烧，但是氧化所得的能量只有一半以下变成有效功。

2·6·5 其他生物化学合成

氧化葡萄糖而得到的 ATP，对化学反应、肌肉收缩、传递神经

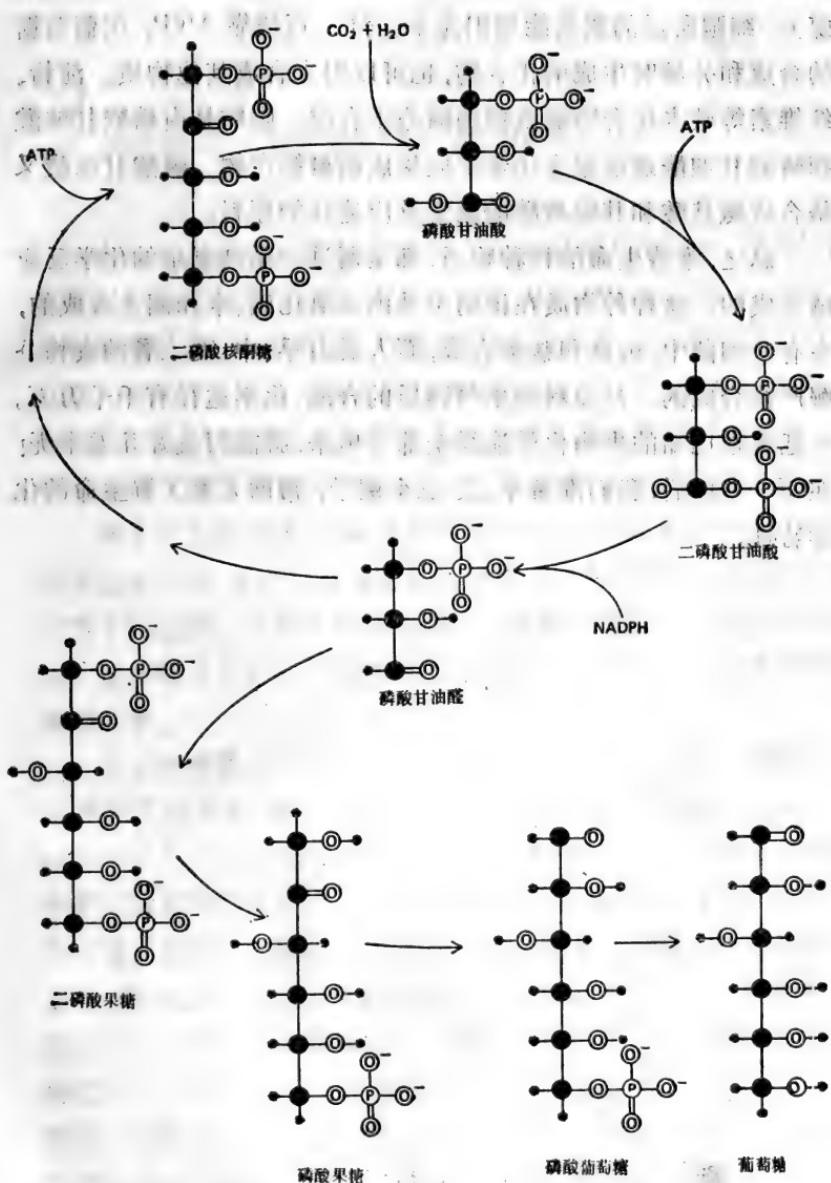
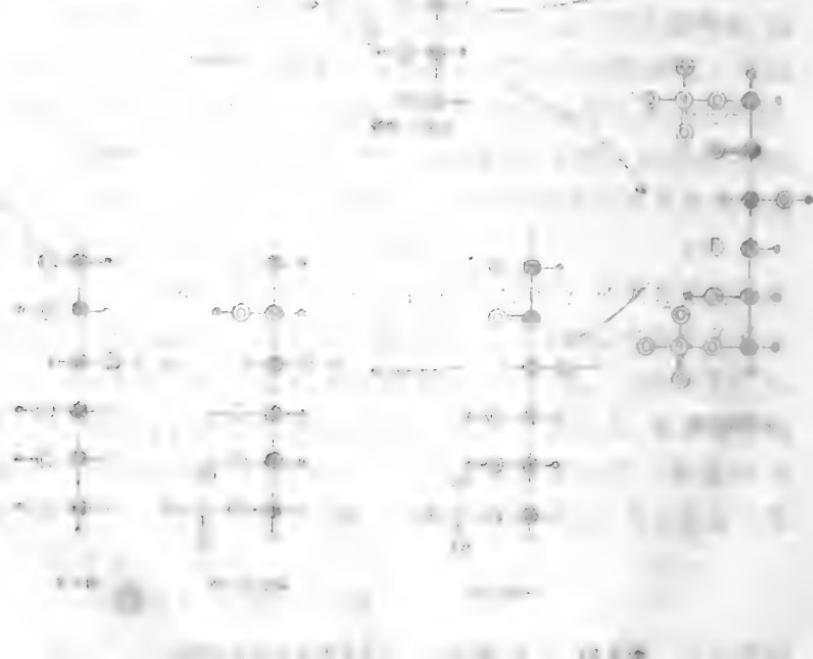


图 2-23 二氧化碳和水在光合作用中生成葡萄糖。

兴奋等提供能量。只有ATP是细胞能量的“流通货币”，由它作媒介，细胞所需的能量能用阳光来支付。再依靠ATP，在葡萄糖的合成和分解时生成的化合物，也可以用来合成其他物质。淀粉、纤维素等碳水化合物能由葡萄糖分子合成。脂肪是由磷酸甘油酸和磷酸甘油醛通过很多化学反应生成的最终产物。磷酸甘油酸又是合成氨基酸和其他羧酸的化学反应途径的原料。

总之，维持生命的种种物质，都是通过一系列复杂的化学反应链合成的。这种种物质在植物中是由二氧化碳、水和阳光合成的，在有些细菌中，由糖和盐类合成，而人类由早、中、晚三餐的食物分解产物合成的。从原料到生物质的合成，化学途径有千千万万。要把现在已知的生物化学途径全部写出来，就能写成好几卷书呢！在下一章以后，我们准备举二、三个例子，帮助大家了解生命的化学特性。



3 —— 细胞的结构

自从十六世纪末显微镜发明以来，经过漫长的道路，显微镜的发展对生物学的进步作出了巨大贡献。罗伯特·胡克用十七世纪的显微镜发现了植物细胞，更准确地说是发现了包围细胞的纤维素壁。冯·列文虎克发现了小得多的细菌。在十九世纪初发现细胞核，不久，人们又认识到细胞核是一切细胞的特征。当时认为，细胞核以及围绕着它的细胞质是由不定形的凝胶状物质组成的。

到了十九世纪末，随着显微镜的改进，组织标本的制作和染色技术也有进步，才查明这种明胶状物质不完全相同，在细胞质里还有若干构造物，在细胞核里还有形状奇妙的棒状物，那就是染色体。这些都是人们使用显微镜，经过 200 年的不断努力，才得到的观察结果。

电子显微镜的发展更加迅速。在 1924 年，物理学家路易·德布罗意(Louis de Broglie, 1892~)提出一个假设：在某一方面看，电子类似于光(他因为这一发现而得到 1929 年诺贝尔物理学奖)。以后不到 8 年，一个电子显微镜的雏型问世了。历经 20 年的研究，理论上的探讨也大致完成了。电子显微镜用电子束取代光束，因此能看到比光学显微镜能看到的小几千分之一的物体。使用电子显微镜时，光学显微镜采用的细胞标本制作法和染色法不再适用。1950 年起，电子显微镜研究工作者发明了观察从前看不到的细胞构造的技术。这样，甚至细胞里的一些微小的构造体，即细胞器(细胞内小器官)的复杂构造也能看到了。

在这一章里要叙述用电子显微镜发现的细胞内部构造。用普

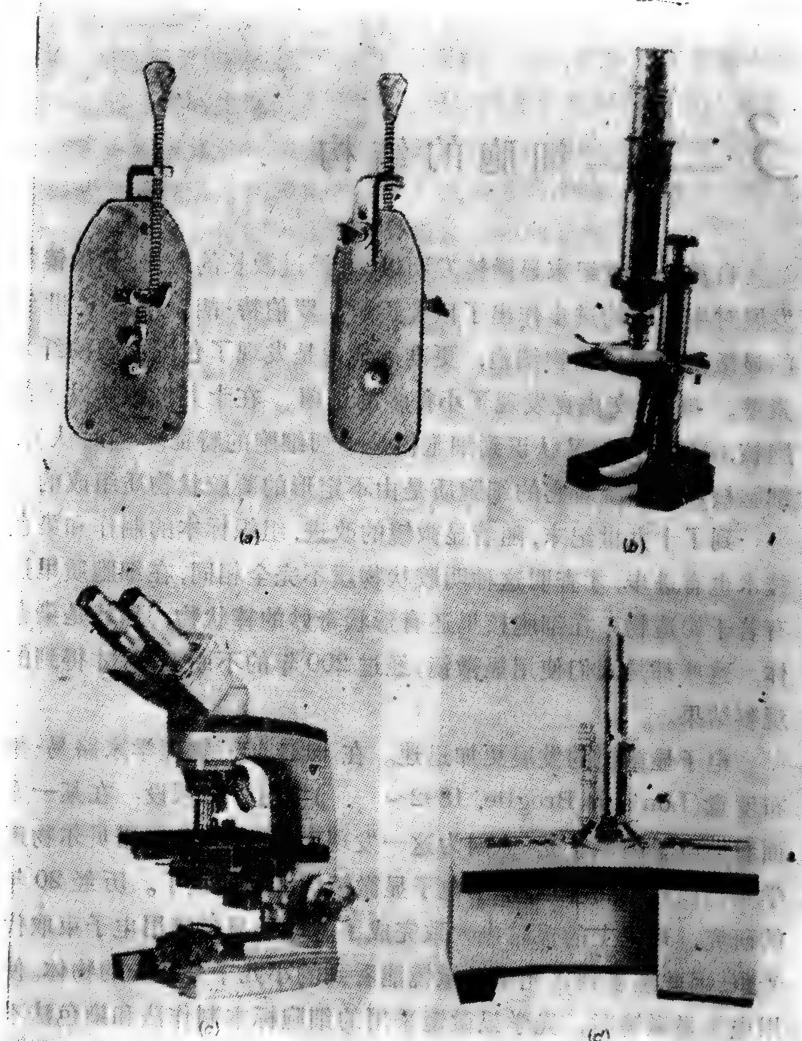


图 3-1 显微镜对生物学的进步作出了很大贡献。

- (a) 列文虎克在十七世纪使用的显微镜(感谢 Bettmann Archive)。
- (b) 巴斯德在十九世纪使用的显微镜(感谢巴黎的巴斯德研究所)。
- (c) 最近的光学显微镜(感谢 American Optical Company)。
- (d) 最近的电子显微镜(感谢 Perkin-Elmer Corporation)。

通的电子显微镜能研究通常活细胞直径的千分之一大小的极薄细胞切片。现在不仅是细胞，细胞里的细胞器也要象切面包那样切成薄片。从这种超薄切片的电子显微镜照片，可以推断细胞器的三维构造。这正象从不同角度把柠檬切成薄片，由此描绘出包括种子和皮等在内的整个柠檬的构造一样。

电子显微镜提供了许多有关细胞和细胞器构造的知识。到了二十世纪七十年代，这一领域出现了更惊人的进步。这就是扫描电

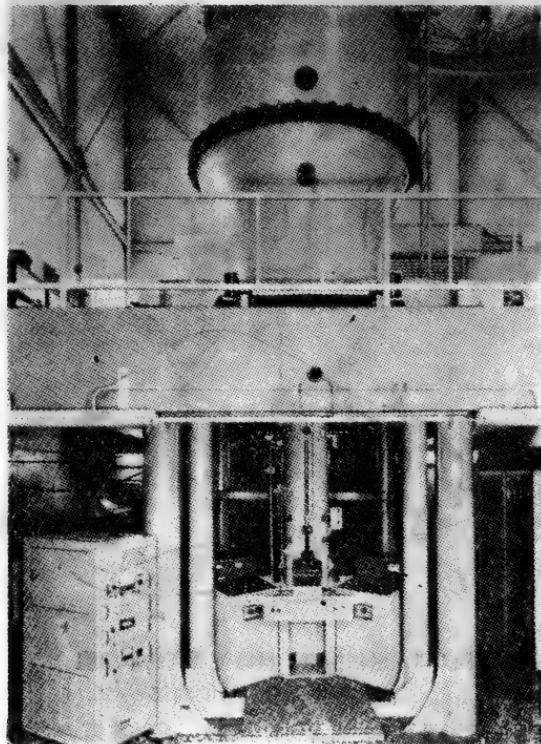


图 3-2 日立制造厂制造的 100 万伏特超高压电子显微镜。超高压电子显微镜已开始用于生物学研究。电子射线的穿透力比普通的电子显微镜大得多，因此也能研究厚得多的材料。用立体照片能看到材料的深层结构（参看图 3-25）。（感谢 Perkin-Elmer Corporation）

子显微镜和超高压电子显微镜结束试验阶段而进入实用阶段，能看到细胞及其成分的惊人的立体的图象了。

3.1 细胞的概貌

象人这样的复杂生物，通过各种特殊化了的构造和器官，如皮

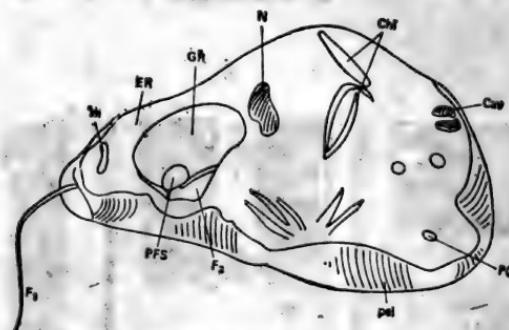
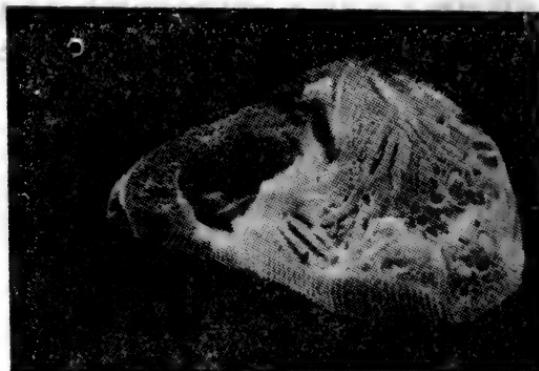


图 3-3 用扫描电子显微镜看到的单细胞
生物眼虫藻(眼虫)的内部

眼虫藻是一种用显微镜才能看到的小藻类。经冰冻弄碎后能看到它的内部构造。在它的细胞质里有外形象海绵的构造，就是内质网(ER)，还有叶绿体(Chl)、线粒体(m)和副淀粉颗粒(PG)(副淀粉颗粒是糖在眼虫藻体内的一种贮藏形式)。此外还有装贮副淀粉颗粒的空泡(Cav)等。从本图还看到核(N)的一部分、鞭毛(F₁)、拟鞭毛隆起(PFS)和小型的不能作运动用的第二鞭毛(F₂)以及消化囊(GR)等在其他细胞中看不到的构造。在眼虫藻的细胞壁上有弯曲的外皮(pel)包裹着。(感谢 Helene N. Guttmann)

肤、消化器、肝脏等，执行种种基本的功能。同样，细胞也通过特殊化的构造体和细胞器发挥作用。如照片（图 3-3~3-8）所示，利用电子显微镜，清清楚楚地显示这些细胞器的存在（把柠檬切成薄片时，不一定在每一张切片上都能看到种子；同样理由，用一张电子显微镜照片，不一定看得出这种细胞器的所有部分）。此外，为了巧妙地适应各个细胞的特殊功能，细胞的内部构造也稍有差异。

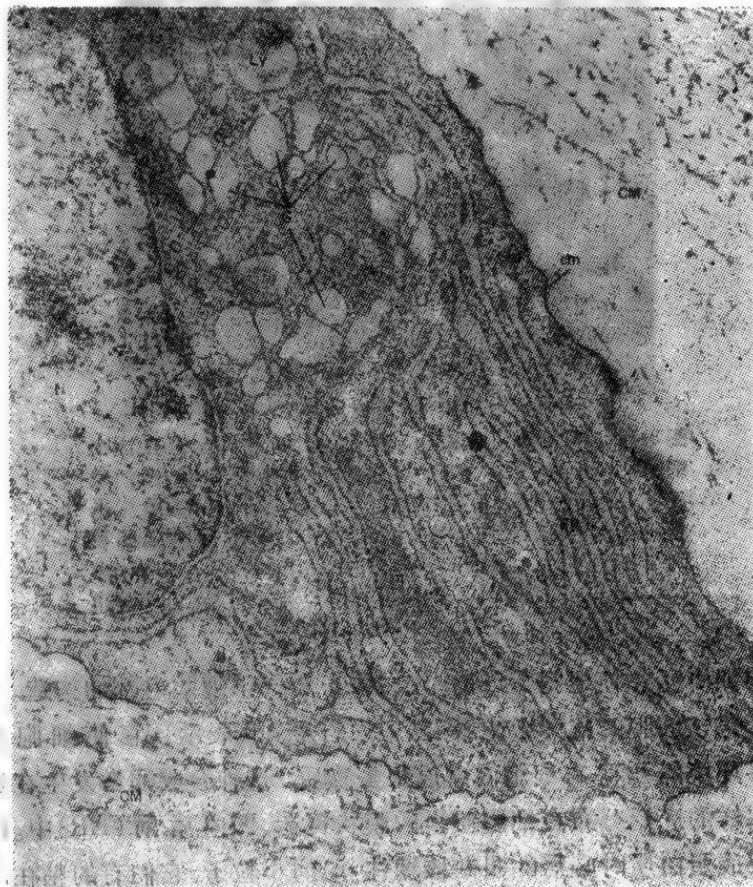


图 3-4 典型的软骨细胞的一部份。这个细胞的周围是它分泌的软骨物质(OM, 软骨基质)。注意其中明显的高尔基体(G)和内质网(ER)。充满在细胞质里的小黑点是核糖体。(感谢 Jean-Paul Revel)

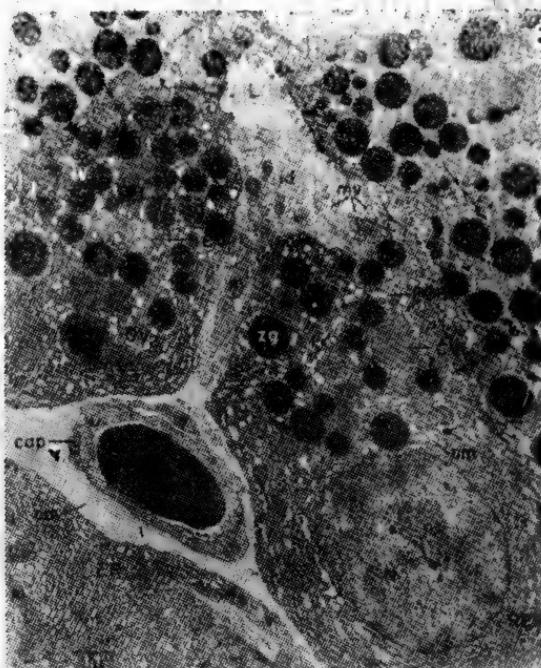


图 3-5 胰脏的外分泌细胞。对消化必需的物质，是在这个细胞的内质网的囊中合成的。这种物质被酶原粒子(zg)包裹着。通过管子(L)输送到小肠。在这张电子显微镜照片里看到两个分泌细胞，它们被分泌管细胞(id)隔开，图中还能看到细血管(cap)(放大约 11,000 倍)。(引自 J. D. Jamieson & G. Palade, *J. Cell Biol.*, 34: 577 (1967)，感谢 J. D. Jamieson 和 David Sabatini)

在详细研究各种细胞器以前，先大致了解一下细胞内部的构造。

包住细胞的皮即细胞膜(图中用符号 cm 表示)，它使细胞跟外界环境隔开。在细胞内合成很多物质，这种合成通常发生在迷路那样的广泛分布在细胞质里的膜状构造，即内质网(ER)中。还有合成蛋白质时必需的叫做核糖体(r)的小粒子，它们有的粘在内质网上，有的自由漂浮在细胞质里。高尔基体(G)是内质网的延长，它装满要送到细胞外去的物质的颗粒。高尔基体还浓缩各种消化酶，运入叫做溶酶体(ly)的泡里。溶酶体的作用是把细胞摄

取的粒子或其他不必要的物质分解消化掉。

发生在细胞里的很多化学合成需要能量。能量的来源是阳光，它先变成化学能，再变成绿色植物的叶绿体(chl)里的碳水化合物等。无论植物或动物，细胞氧化所有的物质来取得能量。利用这些能量，在叫做线粒体(m)的细胞器里再生三磷酸腺苷(ATP)。

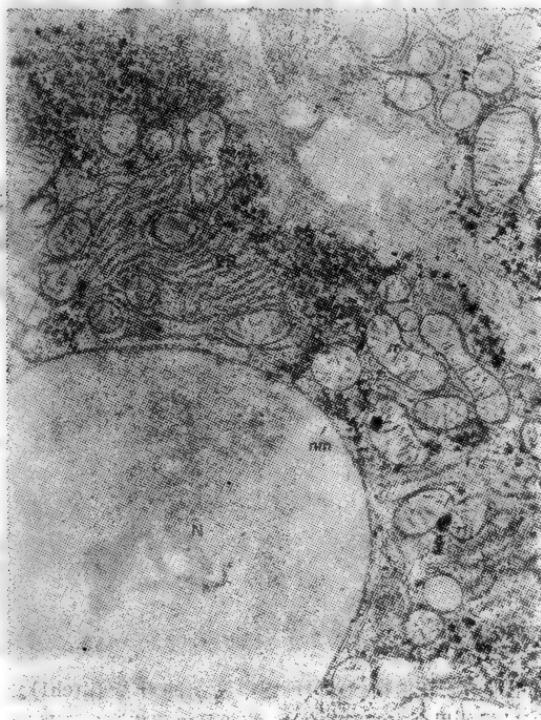


图 3-6 两个老鼠肝细胞的局部照片。肝细胞含有糖原颗粒(gly)。糖原是由许多葡萄糖分子聚合起来的有支链的大分子。在动物细胞中，葡萄糖主要以糖原的形式贮藏，主要存在在肝脏和肌肉细胞中(放大约 17,000 倍)。(感谢 David Sabatini)

细胞进行的各种化学活动，是受保存设计蓝图的细胞核(N)送来的命令调整和控制的。细胞核被核膜(nm)包着，在核里面还

有核仁(n)，核仁对合成核糖体起重要作用。

下面将详细叙述细胞器的构造和功能。

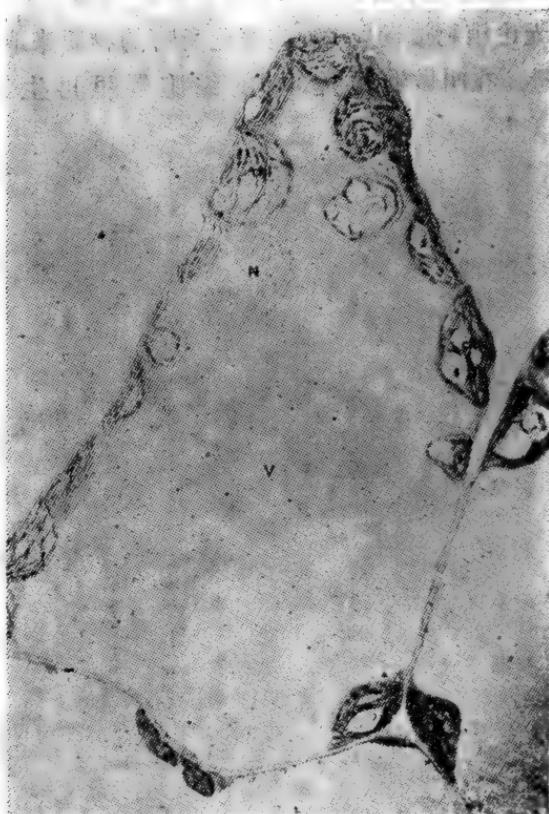


图 3-7 在植物(烟草)细胞中见到的叶绿体(ch1.)。叶绿体里含有淀粉粒(s.)。淀粉是由葡萄糖分子聚合而生成的直链和有支链的聚合物的混合物。植物就以淀粉形式贮存葡萄糖。成熟的植物细胞大部份由贮藏细胞液的空泡(V.)占据着(放大约 2700 倍)。

(感谢 R. W. Horne)

3.2 细胞膜

植物细胞显而易见地被纤维素的细胞壁包着。不论是动物或

植物，细胞外面都围有细胞膜，在植物细胞中它紧贴在纤维素壁的内侧。

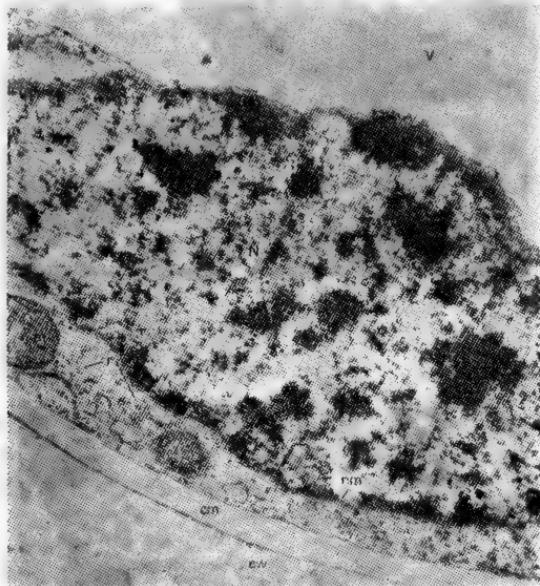
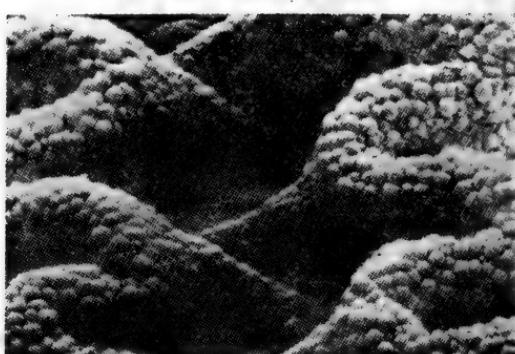


图 3-8 用高倍镜看到的植物细胞。可以看到细胞核(N)、核膜(nm)、线粒体(m)、核糖体(r)和紧贴在厚厚的含纤维素的细胞壁(cw)内侧的细胞膜(cm)。大空泡(V)和纤维素的细胞壁，都是植物细胞成熟的特征。(感谢 W. Horne)

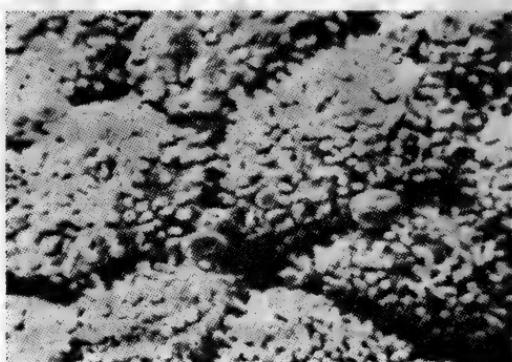
细胞膜使细胞保持自然的原有状态。细胞膜受到损伤，有时也能修复，这时细胞的内含物就会外渗。细胞膜的作用可以比作细胞的皮肤，但是它比皮肤的作用还要大。物质进入细胞或从细胞里出来，都必须通过细胞膜。如下所述，有些物质能自由地通过细胞膜，有些被强制单方向地进或出细胞。有些物质不经过细胞膜而进入细胞内。

3·2·1 自由地通过细胞膜的物质

一般没有生命的膜，有的能让物质透过，有的不能。就是或者是通透性的，或者是不通透性的。例如，玻璃纸能使水、盐、糖等小



(a)



(b)

图 3-9 在多数细胞中, 细胞膜折叠起来, 形成许多叫做小绒毛的指状突起。因此, 细胞的表面积显著地增大, 物质就容易穿过膜。(a) 鸡胚的十二指肠的内部。在小肠壁上深沟弯曲曲, 表面积很大。表面隆起的部分是细胞(约 1,100 倍)。(b) 高倍镜下看到的十二指肠的表面(约 9,000 倍)。a 图上的隆起部分在 b 图上看就是许多白色突起物, 这就是小绒毛, 它局部地覆盖着未成熟的胚细胞的表面(成熟细胞全部被小绒毛覆盖着)。上述两图都是扫描电子显微镜照片。(自 Robert D. Grey, *J. Morphol.*, 197: 193(1972), 感谢作者的好意)

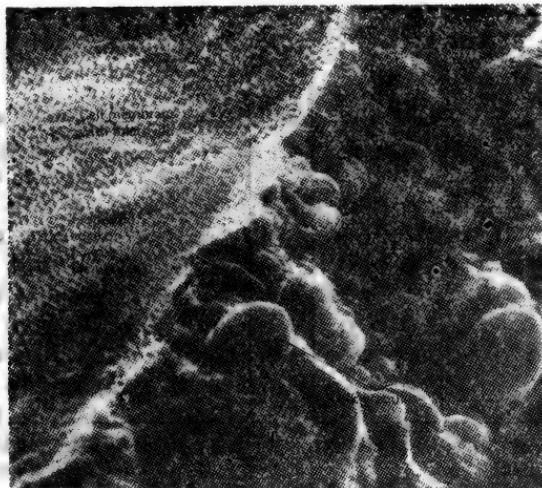


图 3-10 卵细胞的细胞膜通常被小绒毛覆盖着。这是非洲爪蛙(*Xenopus laevis*)卵细胞的扫描电子显微镜照片。它是把卵细胞打碎后摄成的。右边是充满卵黄颗粒的细胞质。(感谢Robert D. Grey)

分子透过(除非包装用的经过特殊加工而变成不通透性的),起到显微镜下的孔那样筛的作用。细菌较大,不能通过玻璃纸膜的孔。也就是说玻璃纸对细菌是不通透性的。

用玻璃纸膜把容器一分为二,一面放入纯水,另一面放入糖水,砂糖分子就通过玻璃纸膜向纯水方向移动,最后两边的砂糖浓度相等。这种物质从浓度高的一面朝低的一面移动的现象,叫做扩散。

包住细胞的细胞膜,对脂类等物质是通透性的。脂类就是不溶于水的油或脂等物质,它在细胞的内外自由地扩散,所以在细胞内外的浓度大致相等。但是,细胞膜的作用比玻璃纸膜复杂得多。例如,细胞膜对于即使是不通透性的物质,也能迫使它从一边推向另一边。

3.2.2 从一边通过细胞膜泵入的物质

盐类的浓度在细胞内外有惊人的差异。在动物中的细胞外

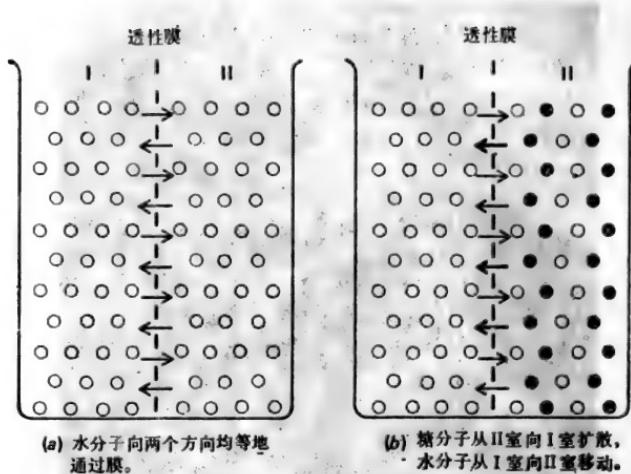


图 3-11 扩散现象是分子无规则地不断移动而引起的。(a) I 室和 II 室用膜隔开,两室都装水。水分子无规则地活动,因此有时会从一边移动到另一边,但是两边都放水,结果等于什么也没有发生。(b) I 室装水,II 室装糖溶液。糖分子不断穿过膜向纯水扩散。以后 I 室的糖分子也向 II 室移动,但糖分子更多的是从 II 室向 I 室移动,直到两室的糖浓度相等为止。对于水分子来说,开始时 I 室的浓度比 II 室高,因此水分子从 I 室向 II 室移动,但到最后,就整体说,糖分子的活动就停止了。

液,即血液、淋巴液等浸着细胞的液体中,其中最大量地存在的阳离子是钠离子。但是细胞里几乎没有钠。相反,钾离子在细胞里的浓度比细胞外几乎高 40 倍,镁离子高 15 倍。在细胞外液里,阳离子大部分由氯离子中和,而在细胞里主要的阴离子是磷酸根。

细胞膜的作用之一就是维持这种浓度差。在细胞膜上有蛋白质的泵(在下一章里论述)。钠离子等不需要的离子进入细胞时就被排出,钾离子等需要的离子就泵入细胞。为了这样用泵经常输送离子,必需提供由 ATP 贮蓄的能量。

在生命活动中,植物起两种重要作用。生物不仅需要碳,而且需要钠、钾、镁、钙、铁、硫、氯、磷等 15 到 20 种的矿物质。植物由于光合作用把空气里的二氧化碳变成动物能利用的物质。植物的

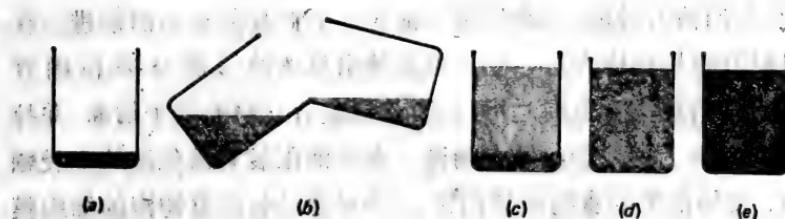


图 3-12 把墨水放在水里，从它的变化来看，能充分了解到扩散是极慢的。(a) 在试管或玻璃杯里放入用墨水着色的浓的糖溶液。(b) 和(c) 在糖溶液上缓缓地加入清水。因为糖的浓度高，糖液和上面的水不会混合。(d) 和(e) 如果不摇动容器，墨水的扩散需要几周时间(糖水当然也扩散，但肉眼能见的只是墨水的扩散)。

根细胞的细胞膜的离子泵作用，能把土壤水里浓度极低的矿物质收集起来，提供给动物。因此，植物根细胞的细胞膜跟叶的叶绿体一样，都是地球上一切生命所绝对不可缺少的。

维持盐类的浓度差，是一切细胞的共同性质。神经细胞有传递神经刺激的机能，因此在神经纤维的内外保持盐类的浓度差是很重要的。换句话说，神经纤维的末端一兴奋，钠离子就陆续进入纤维内部，产生负电荷。钠离子沿纤维的外膜快速移动，由于钾离子迅速跑出，负电荷立即被中和。接着，在千分之一秒的短时间内，又回复到钠离子又处在外侧、钾离子处在内侧的正常离子状态，变成能再度传达刺激的状态。

盐类以外的物质也泵入细胞内。各种物质有不同的泵。对于一种养料，只在细胞需要时才产生它的泵。因此，细胞膜的这种泵可以说是细胞适应它的环境，即细胞浸在的细胞外液变化的调节机构。

3·2·3 细胞膜包住的在细胞内的物质

盐类和养料或者由自由扩散，或者通过泵进入细胞膜内。但是，原生动物等单细胞生物，要把太大而不能通过细胞膜的粒子作为食物。变形虫等单细胞动物用吞下而消化的方法即吞噬作用，来取食不能通过细胞膜的小的植物和动物。变形虫象冻胶那样柔

软, 它先向前方伸展, 再将后部向前拉。如此反复运动而前进。在取食时它也用同样方法。变形虫先伸出身体的一部分来包围食物。当食物被完全包围时, 细胞膜就把装有食物的袋子切断, 并拉入细胞内部。这种袋叫做食物泡。食物泡跟装有消化液的小袋融合后, 食物泡里的食物就被消化。养料通过包围食物泡的细胞膜进入变形虫的细胞质内。不能消化的残渣, 通过跟吞噬作用相反的方式排出体外。这就是食物泡先跟细胞膜融合, 然后向外开孔而放出内含物。

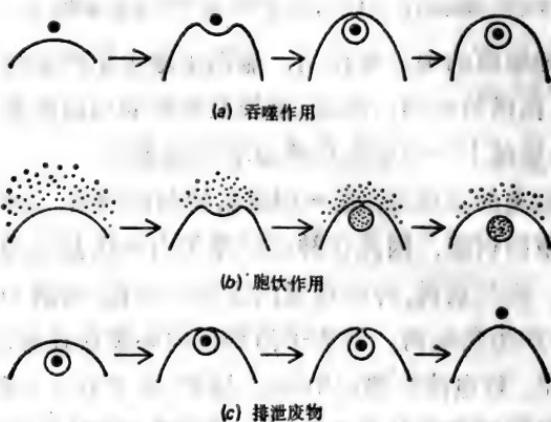


图 3-13 (a) 颗粒状物和食物由吞噬作用摄入细胞内。粒子被细胞膜包围而进入细胞, 它以自缢方式切断, 在细胞内形成空泡。(b) 液滴以完全相同的机构进入细胞内, 这叫做胞饮作用。(c) 空泡里要排出细胞的废物, 由完全相反的方式从细胞里排出去。

吞噬作用不单是单细胞动物的特有现象。高等动物的叫白细胞的血细胞也是一种吞噬细胞, 它能把细菌、尘粒、死细胞残骸以及其他碎渣用吞噬方法扫除干净。这时白细胞的细胞膜从外侧包住不需要的物质, 再封闭边缘, 把这些物质包在空泡里。这不是白细胞摄取营养, 有时甚至自己死亡, 白细胞就这样保护动物, 免受有害物质的侵害。高等动物的细胞不以吞噬作用来取得营养。食

物在肠内消化，细胞通过循环系统吸收半消化的养料。

胞饮作用是指细胞的吞饮现象。它很象吞噬作用，但是它更普遍。液滴由跟吞噬作用相同的方式进入细胞内。那就是细胞膜先从外面包围，形成空泡，填满液滴后再切离空泡。胞饮作用不是饮水，而是为了摄取溶解在细胞外液体里的物质。

胞饮运动是在单细胞生物、肌肉、肠等很多特化的细胞里发现的。在毛细血管管壁上并列着的细胞，把血液里的物质运到周围的组织中去。首先是面向毛细血管内侧的细胞表面，由胞饮作用形成含血液的空泡，这个空泡穿过细胞向对面行进，在那里跟细胞膜融合，把泡里的东西释放到靠近毛细血管的浸着组织细胞的细胞外液里去。



图 3-14 把铁蛋白（含铁的很大的蛋白质）注入鼠的静脉里。24 小时以后，在鼠横隔膜的毛细血管内壁细胞上能看到胞饮现象。铁蛋白出现在血浆(f_1)中、毛细血管内壁细胞和相邻细胞(pc)中、胞饮小泡(f_2)内和这些细胞周围空间(f_3)中。以铁蛋白标记的胞饮小泡或向着血液开放，或在细胞质中被包围，或向细胞周围的空间开放。血浆通过胞饮作用穿越毛细血管壁，运送到毛细血管周围的细胞液里。（感谢 George E. Palade）

3.2.4 细胞膜的构造

细胞膜有些什么构造，怎样用这些构造来说明细胞膜的性质？人们为了回答这个问题，做了很多研究。首先是用电子显微镜查

明了细胞膜的三层构造。象下一章讲的，虽然很早就认为，细胞膜有两个蛋白质层的中间夹着一个类脂层的夹心构造，但是只有到二十世纪七十年代，才搜集到有关夹心结构的各种构造。

在细胞膜的内侧是脂类的双分子层。脂类分子是长链分子，在它水溶性的头部上(水溶性就是因为有磷酸根等水溶性基团)附着有水不溶性的两条烃链的尾部。脂类就是组成各个单分子的双层结构的。每个分子层总是以它的水溶性头部面向外侧，疏水性的尾部面向内侧。因此，脂类双层构造的两个外侧都是水溶性的，内侧都是水不溶性的。



图 3-15 三个相邻细胞的细胞膜，示细胞膜的夹心结构。

(感谢 J. D. Robertson)

细胞膜的脂类层，使细胞膜内部跟外界有效地隔离开来，在细胞膜的内侧或外侧都是水。物质或者溶解在水里，或者漂浮在水里。类脂层内部是疏水的，糖、盐等水溶性物质或水本身都不能通过脂类层。

那么这些物质是怎样出入细胞的呢？原来，在脂类层的两侧紧粘着蛋白质，这些蛋白质不象脂类那样均等地分成内外两层。大

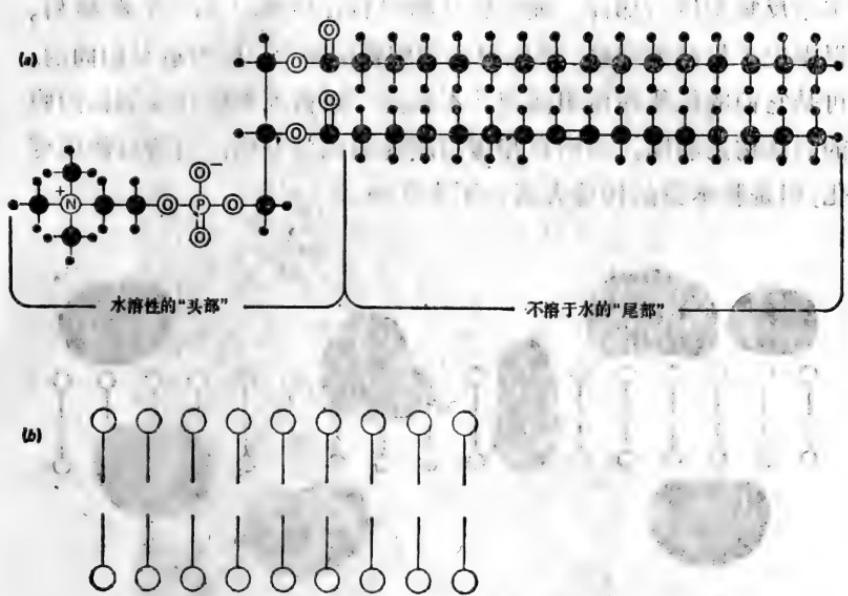


图 3-16 (a) 细胞膜里的复杂的脂类中的代表——磷脂的构造。磷脂分子的一端是头部，有两个带电荷的基团，就是带负电的磷酸根和带正电的含氮基团，因此是水溶性的。磷脂的另一端尾部是烃，只有氢原子和碳原子，因此不溶于水。(b) 脂类在细胞膜中是头向外、尾朝内地并列在一起的。因此细胞膜的外侧是水溶性的，内侧是非水溶性的。

部分蛋白质位于脂类层的外侧，有相当数量的蛋白质嵌进脂类层内，或者穿透脂类层。叫做脂类层的，其中有10~20%的蛋白质。这些蛋白质至少有一部份能起泵的作用，使水溶性物质通过脂类层。它是不是起渡船那样的作用呢？是不是在膜的一面跟物质结合，然后变换方向，在膜的另一面使物质分离呢？这一点目前还不清楚。在发生吞噬作用和胞饮作用时，细胞膜是怎样形成空泡的，这也不清楚。

发现细胞膜上蛋白质的这种布置，是最近几年的事。由此可以理解，细胞膜的功能有很大的灵活性。例如当细胞外养料改变时，膜结构必须吸取新的蛋白质，出现新的泵，这是可能的。正象

本章反复叙述的那样，细胞膜是细胞的各种细胞器的重要部份。根据电子显微镜观察，细胞膜和细胞器的膜，一般构造是相同的。可是它们的机能即使相似却并不相同。恐怕细胞膜和细胞器的膜的总体构造相同，而脂类和蛋白质的组成有变化，膜的机能就变化，但是膜本身的构造大概是不变化的。

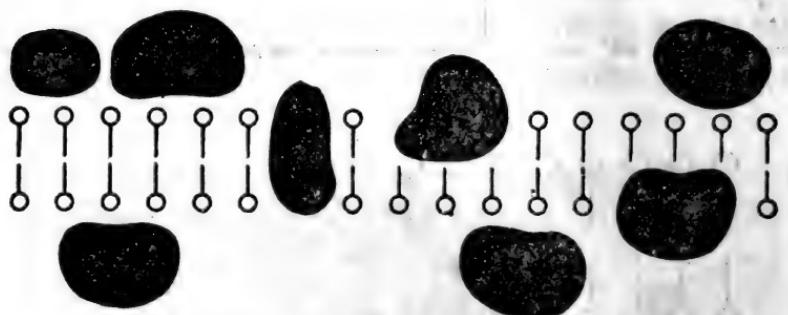


图 3-17 细胞膜的构造。直到七十年代才收集到这个模型的证据。有的蛋白质分子贯穿双层脂类层，有的半埋在脂类层中，大部分蛋白质附着在表面上。脂类层里的蛋白质大约有 10~20%。

3.3 溶酶体——装消化液的囊

根据电子显微镜观察知道，在细胞里有许多种细胞器。由吞噬运动和胞饮运动形成的空泡也属于细胞器。鲁邦大学的德迪弗 (de Duve) 所发现的装消化液的袋也是一种细胞器。这种细胞器叫做溶酶体，意思是“溶化物质的小体”。溶酶体的大小和形状都不相同，但是都由细胞膜那样的膜包围着。溶酶体除了消化食物以外，也参与各种生物化学反应。细胞损伤或生病而不能修复时，就由自身的溶酶体消化它。细胞的溶解对动物的发育有重要意义。蝌蚪尾巴的消失是它的一个例子。当细胞处在饥饿状态时，溶酶体能把细胞器的一部份消化，而使细胞不受损害。不这样做，细胞会因为缺乏食物而不能生存。



图 3-18 鼠肝细胞的电镜照片。左边的深色颗粒是溶酶体(ly), 排列在运送胆汁的小管旁。照片右侧是四个线粒体(m)。(感谢 P. Baudhuin 和 C. de Duve)

在人类的遗传病中,有一种罕见的泰-萨二氏白痴即家属黑蒙性白痴(Tay-Sachs disease)病,这是由病儿体内缺少溶酶体中的一种消化酶所引起的。因为溶酶体不能消化某种物质(如神经节苷脂——中译者注),它积贮在脑子里,病重时就发生神经性痴呆症。

3·4 内质网——化学合成的地点

所有细胞的生命,是靠养料不断变成很多物质而维持的。即使是成熟的动物也是这样,如骨髓的造血细胞不断地增殖、分裂。

这种细胞要制造更多细胞膜，增多所有的细胞器和构成细胞的物质。非增殖性细胞也要丢弃用旧的部分，换上新的部分，使自身不断更新。分泌激素、唾液、粘液和乳汁的特殊细胞都是如此。

化学合成这些物质的场所是叫做内质网的细胞器。它是“细胞内的网状组织”（内部原生质网状构造）。内质网的外形随细胞的种类而不同，而它们的共同点是都由细胞膜延伸而来的。内质网的膜常常折叠着，好象迷路那样，成平行层或细管状在整个细胞质里扩展着。内质网的表面有粗糙的和光滑的两种，它们分别跟不同种类的化学合成有关。

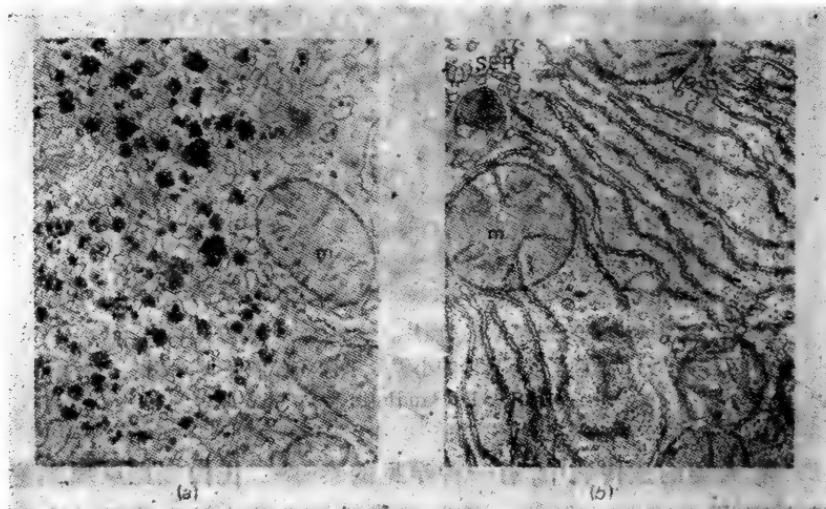


图 3-19 (a) 鼠肝细胞里的光滑内质网。黑色的颗粒是糖原，右侧是线粒体 (m) (放大约 45,000 倍)。(感谢 George E. Palade) (b) 鼠肝细胞里的粗糙内质网(RER)。内质网里的粒子是核糖体。在图的上左角是光滑内质网 (SER) (放大约 74,000 倍)。(感谢 David Sabatini)

在细胞膜上能见到的脂肪物质即脂类、性激素等激素、淀粉、糖原和纤维素等碳水化合物，都是由光滑内质网合成的。为什么在膜上能合成这些物质呢？这些物质是按一定顺序发生的一系列化学反应的最终产物，现在发现，内质网是从空间和时间上提供

这些化学反应陆续按照正确顺序进行的表面。因此，内质网安排得使多种化学合成能顺利进行。从细胞内部向外运的物质，是由内质网的水路向外运送的。

表面粗糙的内质网是蛋白质合成的场所。蛋白质具有很多种机能，它的总量占细胞固态成分的大部份（仅有的例外是贮蓄脂肪的特别细胞）。最近由于生物化学的进步，查明了蛋白质的合成机理。这些将在第9章里说明。合成蛋白质需要的特殊球形的小细胞器，叫做核糖体。核糖体有的自由地漂浮在细胞质内，有的粘附在内质网上，使内质网象长着瘤那样，形成粗糙的表面。

在细胞内所用的蛋白质，大部份是由游离的核糖体合成的。由膜包着的蛋白质（如溶酶体消化液里的蛋白质）或应排出细胞外的蛋白质，是在粗糙内质网上合成的。

3.5 起包装作用的高尔基体

在细胞的产物中，有些必须包起来。消化液要包在溶酶体里，防止发生细胞的自溶。在细胞外使用的物质，如激素、乳、保护肠管细胞外侧的粘液、牙齿的釉质、骨、软骨等，跟吞噬作用和胞饮作用相反，它们先用膜包好后再向细胞外排放。

这些物质在化学合成完了后包在高尔基体里。高尔基体是



图 3-20 细菌的核糖体，示核糖体的小亚单位和大亚单位正在分离。本照片用高压电子显微镜摄成。放大 200 万倍以上。
(感谢 A. V. Crewe)

卡米洛·高尔基(Camillo Golgi, 1844~1926)在 1898 年在显微镜

下发现的细胞器。在 1906 年, 高尔基因为神经系统的显微镜研究而得到诺贝尔医学生理学奖。可是高尔基体的功能至今还不很清楚。在电子显微镜下已经查明, 高尔基体是内质膜的延长物。它是跟内质网一样的膜组成的堆叠起来的扁平袋子。内质网合成的物质积聚在堆叠构造下层的囊袋里。碳水化合物就集聚在那里。这样, 袋子就膨胀起来, 为了在下面形成新的袋子, 原来的袋子就可能被朝上顶。上升后膜被抓住, 这种袋就形成各种形状的小球, 生成溶酶体和分泌颗粒。

3.6 叶绿体——光合作用的地点

细胞为了维持自己, 完成它的功能, 就要增殖分裂, 在这个过程的各阶段都要消耗能量。象第 2 章所讲的, 这个能源最终来自太

阳。光合作用就是利用光的能量合成葡萄糖或其他碳水化合物。地球上的生命都依靠光合作用。

光合作用发生在绿色植物的叫做叶绿体的细胞器里, 在叶绿体里有基粒, 它是由膜组成的扁平袋积叠而成的片层状结构。基粒间有板状膜连结着。基粒膜由蛋白质和脂类组成, 它

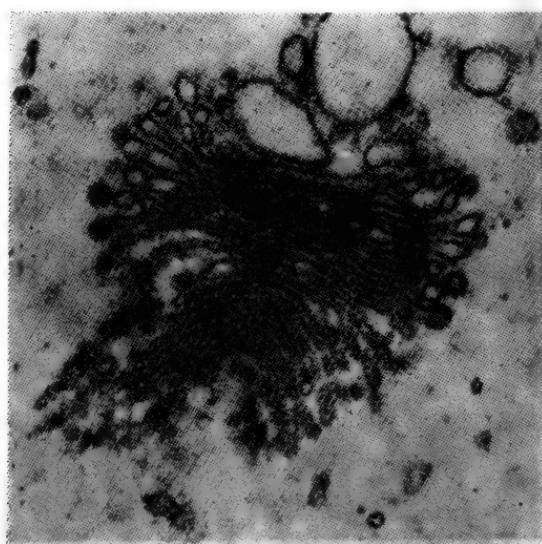


图 3-21 高尔基体的电子显微镜照片。

(感谢 A. V. Grimstone)

们的分子排列还不十分清楚。可能跟其他细胞膜一样, 由脂类的双分子层组成, 部份被蛋白质覆盖, 部份在某种程度上被蛋白质貫

穿。基粒里含有叶绿素(chlorophyll)，它通常跟蛋白质结合在一起。基粒是吸收光能的场所。

已知基粒的膜构造呈能利用太阳能的形状，这一点很重要。叶绿素即使在试管里也吸收光，但是它只能发出荧光而发散能量。在基粒的复杂构造中，被叶绿素吸收的光能经过一系列的分子传递，用来从 NADP^+ 合成 NADPH，从 ADP 合成 ATP。

充满基粒和基粒之间的物质叫做基质。在基质里，利用在基粒里由光能合成的 NADPH 和 ATP，从二氧化碳和水合成葡萄糖或其他糖类。



图 3-22 叶绿体的电子显微镜照片。

本图能看到含有叶绿素的基粒(gr)、大的淀粉颗粒(sg)和 2 个线粒体(m)。(感谢 R. W. Horne)

上面讲的叶绿素，在菠菜、树叶等高等植物的细胞中清楚地看到。这些细胞分别有叶绿体 50 个以上。有些能进行光合作用的单细胞生物，只有一个叶绿体，可是它占据整个细胞。叶绿体的基本构造，在任何生物中都是相同的，它们都含有叶绿素，都能进行同样的光化学反应。

在植物细胞中，还有含叶绿体以外的质体。这些质体不同于叶绿体，是不含叶绿素的细胞器。白色体无色，例如马铃薯中的白色体有贮藏淀粉的功能。胡萝卜、番茄和花瓣有颜色，因为它们分别有不同的有色体。它含叶绿素以外的色素。

叶绿体、白色体和有色体，它们的构造相同，它们都由微小而无色的叫做原质体的前体生成的。

3.7 线粒体——细胞的动力工厂

在叶绿体中合成的葡萄糖等糖类，再在动植物中变成其他各种碳化合物。这些中的很多种物质被氧化，在生物体内以 ATP 形式提供能量。

要使葡萄糖氧化而变成丙酮酸（参见第 2 章），不需要任何细胞器等构造成体。在脂肪氧化的第一阶段也是这样。在这些反应中，这些分子所含的总能量中只有极小部分以 ATP 形式回收。

在叫做线粒体的细胞器里，葡萄糖氧化很彻底，游离出二氧化碳和水，并同时再生出大量的 ATP。人们呼吸时吸入的氧气，大部份被线粒体消耗。经过氧化过程，这些氧跟氢结合而变成水。

植物细胞和动物细胞都有线粒体。虽然在锥体虫等寄生性原生动物中细胞只有一个大的线粒体，而在有些细胞里有成千上百个线粒体。在肌肉细胞等消耗能较多的细胞内，线粒体很多。

线粒体的外形随着细胞种类而不同，通常大致呈腊肠状。用最新的光学显微镜观察活细胞里的线粒体，可以看到它有时膨胀，有时缩短，有时收缩，有时切断，有时在团团转。

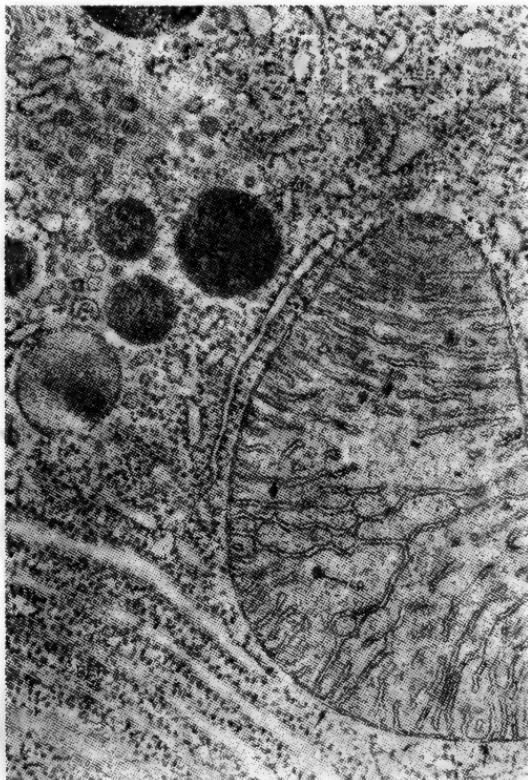


图 3-23 线粒体的电子显微镜照片。图中清楚地看到线粒体的双重膜构造。线粒体的内膜折叠成褶(请特别注意箭头所指处), 这使它的表面积大大增大。图中的黑点是磷酸钙颗粒(cp)。在这张蝙蝠肝脏细胞的照片上, 还能看到线粒体周围的粗面内质网(RER)和附着在上面的核糖体。此外, 还有酶原颗粒(zg)和部分高尔基体(G)。

(感谢 Keith Porter)

适应细胞需要能量而产生大部分所需的 ATP, 这种细胞动力工厂的叫线粒体的细胞器, 它的构造又是怎么样的呢? 线粒体用类似细胞膜的外膜包着。跟外膜隔开很近的地方还有一层内膜, 内膜折叠成嵴, 深陷入线粒体内部。在这内膜上有瘤状物*覆盖着。

* 叫做基粒或嵴球体(elamentary particles)——中译者注

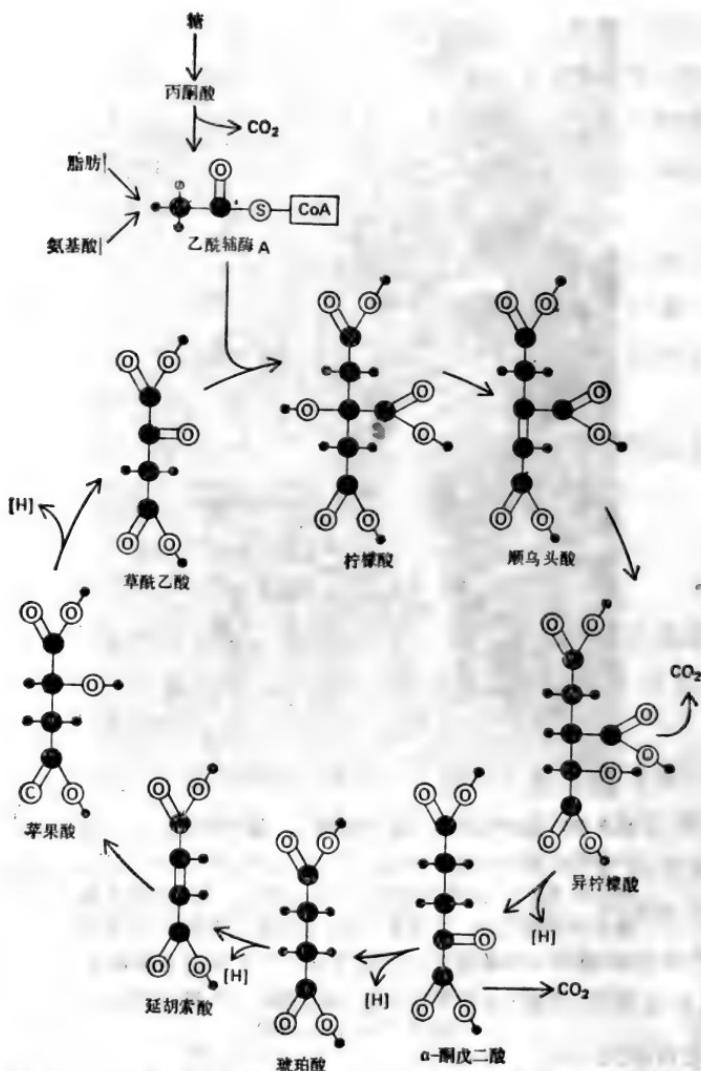


图 3-24 柠檬酸循环(克雷布斯循环)。

进入柠檬酸循环的物质是乙酰辅酶 A。它是由乙酸盐通过硫跟叫做辅酶 A (CoA) 的复杂分子结合而成的。这种乙酸盐转移到有 4 个碳原子的酸即草酰乙酸上，生成含 6 个碳原子的柠檬酸。柠檬酸再经过 7 个步骤再生成草酰乙酸。在这个途径中 2 个碳原子以二氧化碳形式被除去。另有 4 个氢原子也一个接一个地在物质传递中被除去(图中没有表示)，但是这种反应系统还不十分清楚。在这个过程中，氢原子具有的能量被用来从 ADP 再生出 ATP。氢最终跟氧结合而变成水。

细菌的大小跟线粒体差不多，它不含有线粒体，细菌用细胞膜进行氧化还原反应。从这一点知道线粒体的膜的重要性。

在线粒体的空间里发生一个细胞代谢核心的按一定顺序进行的循环反应。这个反应途径就是三羧酸循环或柠檬酸循环，或者是以英国的伟大生物化学专家汉斯·克雷布斯 (Hans Krebs, 1900~) 命名的克雷布斯循环。克雷布斯是在 1937 年发现丙酮酸完全氧化时生成 3 分子二氧化碳的反应途径的。

丙酮酸先被氧化，变成二氧化碳和乙酸盐（乙酸盐和乙酸根阴离子），进入克雷布斯循环。乙酸盐跟辅酶 A (CoA) 结合，生成乙酰辅酶 A。脂肪等物质也变成乙酰辅酶 A，从而进入克雷布斯循环。（发现辅酶 A 的弗里茨·李普曼 Fritz Lipmann 和上述的汉斯·克雷布斯在 1953 年得到诺贝尔医学生理学奖。）

克雷布斯循环是这样的：乙酰辅酶 A 先跟草酰乙酸结合，生成柠檬酸。柠檬酸逐步氧化，脱去 2 分子二氧化碳，最后重新生成

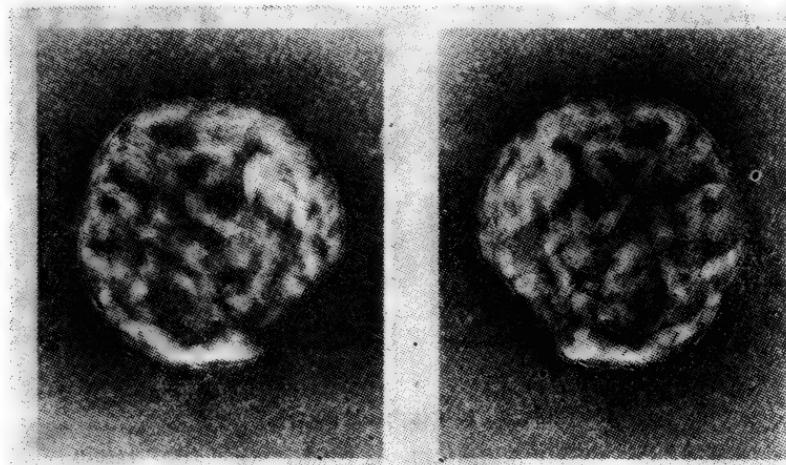


图 3-25 线粒体的立体电子显微镜照片。本图显示巧妙折叠的线粒体内膜。用 80 万伏特的高压电子显微镜拍摄。(感谢 K. Hama)(本书的立体照片可以用小镜子来看。把镜子放在两张照片的中间，镜面朝右，将鼻靠近镜的上端，闭上左眼。用右眼看照片。使镜倾斜，照片平放，再张开左眼。两边的照片都是同样地清楚。要注意的是不能使哪一边有镜影。)

草酰乙酸。它再次跟乙酰辅酶 A 结合, 反应重新开始。

在克雷布斯循环中, 除了由氧化反应生成二氧化碳以外, 电子(以氢原子形式)转移到受体分子上。在线粒体的层状内膜上发生一系列化学反应, 最后氢跟氧结合而变成水。

氢气和氧气混合而引火时, 会爆发而生成水, 同时放出大量能量。在线粒体的内膜上, 氢原子具有的能量被逐渐除去, 最后低能

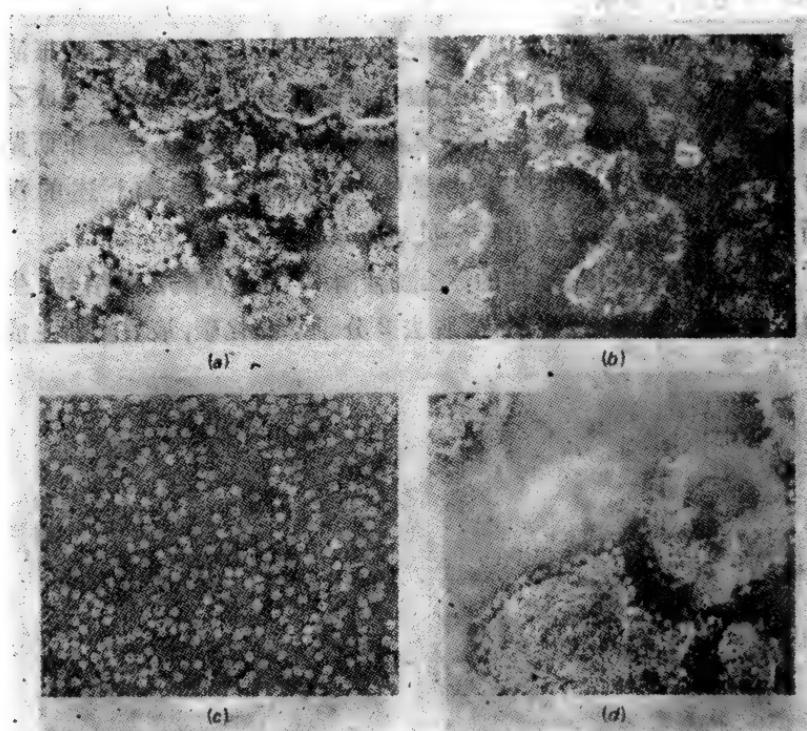


图 3-26 线粒体内膜的再合成。

(a) 内膜的片断。示内膜上附着瘤状物。这个片断跟完整的内膜一样能进行一系列化学反应, 从 ADP 再生 ATP。(b) 除去瘤状物而失去生物活性的内膜片断。(c) 提纯的瘤状物没有生物活性(它把 ATP 分解成 ADP, 可能起完整的线粒体相反的作用)。(d) 使没有瘤状物的内膜片断跟瘤状物结合, 生成有生物活性的膜, 它有跟线粒体内膜相似的外形, 有产生 ATP 的能力。内膜再分成组成成份, 以后使它再构成, 从这里能得到线粒体的构造和功能的知识。(感谢Efraim Racker)

量的氢平稳地跟氧结合，这时产生的能量就用来从 ADP 和磷酸合成 ATP。

线粒体内膜的层状折叠构造有重要的功能。就是增大表面积，促进膜上发生的反应。粘在膜上的瘤状物可能是 ATP 的再生部位。复杂的(山羊)内膜上，有这些瘤状物，叫做 cristae。它们使内膜的表面积大大增加，从而能进行更多的化学反应。

人们对线粒体已经做了很多研究，无数事实已经弄清楚。在二十世纪七十年代，生物化学家分离出被受到注意的膜，把它一部份一部份地研究，再把它作为整体，重新组成有功能的膜，这事正在取得成功。由于这种实验，相信不久会得到线粒体构造和功能的完整知识。

3.8 细胞核——细胞的控制中心

细胞所以能完成成长、维持和分裂等特有的功能，是营养物不断地组成细胞，或者细胞按照生物体的需要变成种种物质的结果。无论哪一种细胞，都不断而保持协调地发生很多化学反应。结果除了生成必需的最终产物以外，还生成很多物质，其中包括合成最终产物的中间产物。

这些多种多样的物质，太多或太少对细胞都是不利的。也就是太多会象洪水那样成灾，太少时细胞的代谢活动会降低。细胞里发生的全部过程怎样保持在正确的水平上，并且巧妙地安排的呢？

细胞的控制中心是细胞核，它是作为最大的细胞器而最早被发现的。从细胞核发出的命令和指示送到细胞质这一车间去。它直接或间接地决定细胞应该合成什么物质、合成多少和怎样合成。细胞核必须发出什么命令，应该合成什么物质，细胞核怎样察觉呢？它是由它本身的物质即细胞质里物质的浓度察觉的。有些物质过份少了，缺少的信号就传入细胞核。这样，巧妙地调节细胞的生理活性的，就是细胞核和细胞质之间的微妙的相互作用。

细胞核在细胞中的控制作用怎样知道的呢？它是通过实验的结果证明的。例如，把变形虫一切成两个，只有有核的一段能恢复原来的状态，能吃东西、成长和分裂。而没有核的一半，除非从外界引入细胞核，否则一、二个星期后就会死亡。

有人用叫做伞藻(*Acetabularia*, 属绒枝藻目)的绿藻作实验，结果也证明细胞核确实是制造细胞的决定性物质。伞藻是一种热带藻类。这种植物有象小根的基盘，基盘上伸出一条细长的柄，柄的顶端长有一把“伞”。伞藻全长2~3厘米，整体是一个细胞，细胞核在它的基部。伞藻里的两种，地中海伞藻(*A. mediterranea*)和细圆齿伞藻(*A. crenulata*)的伞形不同。把去除伞的细圆齿伞藻的柄移植到地中海伞藻的基部，这个杂种会生出正常的地中海伞藻的伞。伞的形状，即伞藻的种类决定于小的含有细胞核的基部，而不决定于含有细胞质的大的柄。



图 3-27 一种绿藻，地中海伞藻。图上看到它的伞和柄。(感谢 CCM General Biological, Inc., “Turtex Collection”)

但是细胞核的主导作用限于一定范围。有细胞器的细胞，在生成新细胞时部份接受核的指令，部份接受细胞器本身隐藏的指令。叶绿体和线粒体就是这一类细胞器。细胞没有核的指令，不能制造具有新机能的线粒体和叶绿体。但是如果细胞原来完全没

有细胞器，它就不能制造细胞器。尽管线粒体和叶绿体从细胞核那里接受了很多帮助，但正象细胞只能从细胞产生一样，它们只能从现存的线粒体和叶绿体中产生。

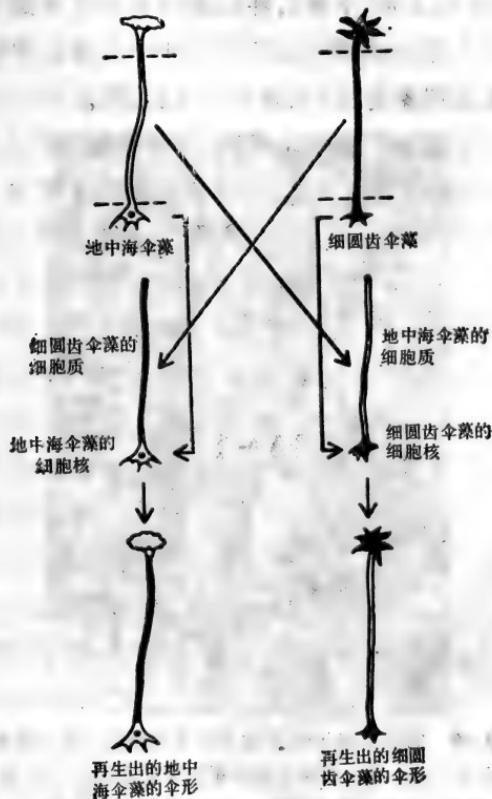


图 3-28 两种伞藻，地中海伞藻和细圆齿伞藻。两者都有含细胞核的根样的基部和柄，柄的顶端有伞。两者的伞外形不同。把一种伞藻的柄跟另一种伞藻有细胞核的基部结合在一起，实验证明，子代的伞形决定于具有细胞核的那种伞藻。

细胞核有些什么构造呢？它也由两层膜包着，用电子显微镜观察，核膜上有许多孔，这些孔连接能进行多种化学合成的内质网。

细胞核里还含有几个小的细胞器。染色体是其中之一。染色体对细胞有特别重要的作用，所以另作记述。核仁是细胞核内明显的细胞器。核糖体是合成蛋白质的基地。它的部分组成成分是由核仁生成的。核仁又叫“小核”，在细胞核里有1个到几个。此外，在细胞核的近旁有能自我增殖的细胞器叫中心体。中心体跟细胞快要分裂前的复杂现象有关（在第6章里叙述）。



图 3-29 部份核膜(nm)的电子显微镜照片。箭头所指处是两个核孔。图上看到细胞质里的线粒体(m)和附有核糖体的粗面内质网(ER)。(感谢 David Sabatini)

3.9 染色体——信息的贮藏库

细胞把制造自己和维持生命所必需的基本蓝图贮存在叫做染色体的细胞器里。染色体在细胞分裂时缩短而变粗，所以在光学显微镜里很容易看到。染色体分别呈特有的棒状，能够互相区别。在非细胞分裂时期，染色体构造松弛，变成细丝，在光学显微镜下几乎看不到。

动植物各自有固定数目的染色体。人细胞的染色体是 23 对，就是全体共 46 个。蛲虫的染色体数最少，是 2 个。蕨类植物的染色体数最多，达到 500 个。

染色体存有细胞的蓝图，这个结论已被本世纪初以来的无数实验确实无疑地证实了（这一点在第 6 章里叙述）。最近有人研究鼠和人的染色体的机能，发现了新方法。动物组织的细胞能够分散，如果环境条件和营养条件合适，可以使它们在玻璃器皿的底部成长、分裂。象第 1 章里记载的，这就是组织培养（参照图 1-14）。六十年代以后，人们把不同的细胞放在同一个容器里使它们增殖。极少数细胞发生融合现象，形成杂种细胞。

在 1967 年，纽约大学医学院的玛丽·韦斯（Mary Weiss）和哈瓦德·格林（Howard Green）成功地使鼠的细胞和人的细胞融合。这个杂种细胞一经分裂，人的染色体不稳定而被排挤，保存下来的几乎只有鼠细胞的染色体。杂种细胞的外形也不象人的细胞，而很象鼠的细胞。经过化学上详细研究，这种细胞大体上也是鼠型的，还有几种人型的合成物质。这里生成哪些人型物质，取决于杂种细胞内残存哪些人的染色体。例如，只有当杂种细胞里存在人的 E-17 号染色体时，细胞才能合成名叫胸腺昔激酶的蛋白质。

杂种细胞的实验还在继续做。人的 23 个不同的染色体怎样支配细胞的

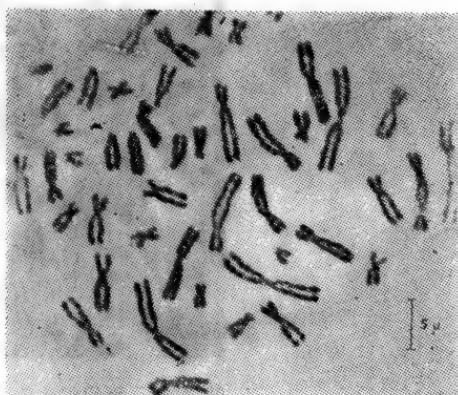


图 3-30 细胞快分裂前的人细胞的染色体。这时染色体凝集在一起，呈有特征的棒状构造。各个染色体加倍后形成两个子染色体，它们连结在一点。子染色体在细胞分裂时分别进入两个子细胞中。（感谢 Carolina Biological Supply Company）

各种机能呢？我们期待这个问题能在不久通过这类实验得到明確。

3.10 细胞和细胞器

粗略地说，细胞的功能跟细胞本身的构造以及它包含的起各种作用的细胞器有关。细胞器的构造和功能的研究，现正在大踏步地前进。利用电子显微镜，掩盖它的秘密的结构正在细致地揭开。生物化学家对细胞器的功能和组成细胞器的物质的正确性质，正在取得越来越多的知识。但是，揭示分子构造全貌和它的详尽功能这一最终目标，至今还没有达到。

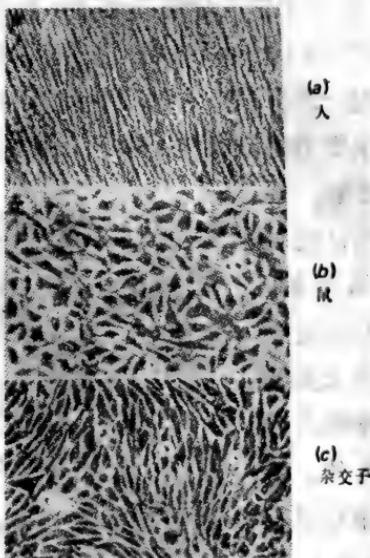


图 3-31 用组织培养方法培育的细胞
的光学显微镜照片。

(a) 人的细胞。(b) 鼠的细胞。(c) 人和鼠细胞的杂交后代。杂交子细胞的染色体几乎全是鼠的，人的染色体大约占三分之一。这种细胞跟原来的人细胞相比，更象鼠细胞。(据 M. C. 韦斯和哈·格林, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 58: 1104 (1967) 感谢哈·格林)

其他领域也是这样，目前具有的生物学知识离开掌握这些领域还有一条鸿沟，这也许是细胞的秘密，是生命神秘的面纱。人们对揭开这层面纱已取得很大成功。现在无论对发生在细胞里的多种化学反应和它们的调控机构，还是对作为细胞和生物独特性状的蛋白质构造、功能和合成以及在贮有细胞和生物蓝图的染色体的合成物质等方面都已知道得很多了。从下章起我们将进一步介绍有关这些分子生物学方面的惊人成就。

4 —— 蛋白质的功能

只有蛋白质才是呈现生命的物质，是构成生物体的主要的固态成分。蛋白质有很多种，分别起特有的作用。在上一章里已经讲过其中的几种，细胞膜里的泵就是蛋白质，细胞膜本身大部分也是蛋白质，还有消化道、溶酶体的消化液等也是蛋白质。毛发、羽毛和鱼鳞，使血液变红的转移氧的血红蛋白，还有几种激素，也都是蛋白质。肌肉大部分也是蛋白质。对麻疹、流行性腮腺炎的免疫也少不了蛋白质。细胞里发生的很多化学反应也都必须依靠蛋白质。这种复杂的蛋白质对维持生命极端重要，这在 19 世纪初已被认识到了。人们把蛋白质命名为 protein，这个词来自希腊词“proteios”，意思是第一意义的东西。

4.1 蛋白质是极常见的物质

蛋白质是什么？它是什么样子、有什么感觉的物质？蛋白质是象毛发、蛋白、白明胶等一类极常见的物质。

毛发是有弹性的坚硬物质，不溶于水。这些性质是组成毛发的叫角蛋白的蛋白质的特性。卷发的角蛋白和直发的蛋白质稍有不同。大部份的蛋白质是无色的。毛发的颜色不决定于角蛋白，而是由存在于毛发里的色素决定的。动物的羽毛、爪，鱼鳞，皮肤，丝，角，羊的长毛等起保护动物生命的作用，而它们都是由角蛋白组成的。

蛋白富有蛋白质，是尚未孵出的雏鸡的不可缺少的养料。可是，蛋白在用作营养以前还有另一个作用，就是为孵卵初期的蛋

黄、后期成长中的鸡胚胎起软垫作用。蛋白所以能起这种作用，因为蛋白里的蛋白质浓度高而很软，实际上，蛋白在浓蛋白质溶液中具有特有的粘性。蛋白的大部分是叫卵清蛋白的蛋白质，它跟多数蛋白质一样，是水溶性的。

蛋白只在做菜而加热时才呈现白色。白蛋白和其他蛋白质在加热时也变成不溶于水的不透明的白色物质。这种现象叫做蛋白质的变性，它意味蛋白质从天然状态发生了变化。除了加热以外，其他原因也会引起变性。例如蛋白加酸也会发生变性：水溶性的白蛋白会凝固成白色不溶性的物质。

白明胶是另一种无色的水溶性蛋白质。制成冻胶状的点心，鱼、鸡、猪蹄煮成的汤能凝冻，都因为有白明胶。白明胶以有光泽的白粉或片状在商店中出售，大多数蛋白质干后也呈这种外形。

白明胶能溶于热水，它不因加热而变性。可是它不是以原来形状存在于自然界的，所以是特殊的例外。白明胶是由占哺乳动物蛋白质三分之一的胶原经长时间烧煮后得到的，因此它本身是变化了的蛋白质。胶原是很强韧的纤维，存在于骨、软骨、腱以及其他结缔组织中。腱所以能象粗绳那样强韧，就是因为胶原纤维是成束的。

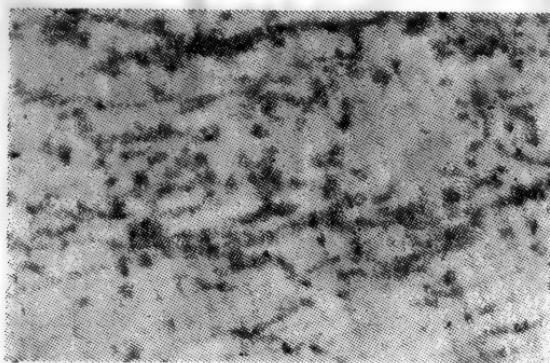


图 4-1 软骨的电子显微镜照片。示包含在基质里的细长的胶原纤维。(感谢 Jean-Paul Revel)

角蛋白和胶原都属于结构蛋白一类。卵清蛋白在用作营养而消费以前也属于这一类。这些蛋白质是根据它的物理特性发生作用的。角蛋白维持坚硬，胶原质纤维有强韧的特点，白蛋白极易溶解而变成粘稠的溶液，都是这样。

其他蛋白质还有结构作用以外的重要机能。例如有的使肌肉收缩，有的使机体对疾病产生免疫，再有的是推动生物化学反应的重要因素。以下叙述些蛋白质。

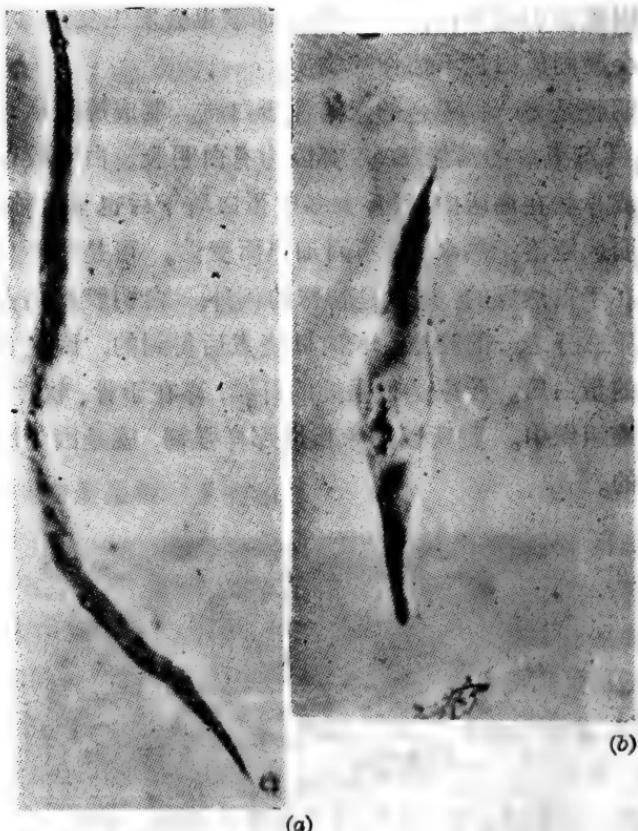


图 4-2 从蟾蜍胃部肌肉中分离的一个肌肉细胞。(a) 松弛状态。(b) 收缩状态。(据 R. M. Ragby et al., *Nature* 234: 351 (1971), 感谢 Roland M. Bayby)

4.2 滑动的肌肉蛋白质

比臂力势均力敌时或提起重物时,这时弯曲手臂,臂上的肌肉收缩而隆起。当肌肉紧张的时候它总是收缩着。肌肉收缩是十分必要的,因为它是动物一切运动的基础。横纹肌使脊椎动物的手、足、头、尾等附属器官活动。结实的肉是由纤维组成的,因此知道,肌肉组织是由长的纤维组成的。在显微镜下看到,肌肉纤维是由肌原纤维组成的。肌肉能收缩的,就是这种肌原纤维。它是怎样收缩的呢?是象发条那样呢,还是象弹簧玩具那样折叠起来的?休·埃·赫克斯利(H. E. Huxley)和安·菲·赫克斯利(A. F. Huxley)*用高倍的显微镜仔细研究,在1957年打开了肌肉收缩的秘密。

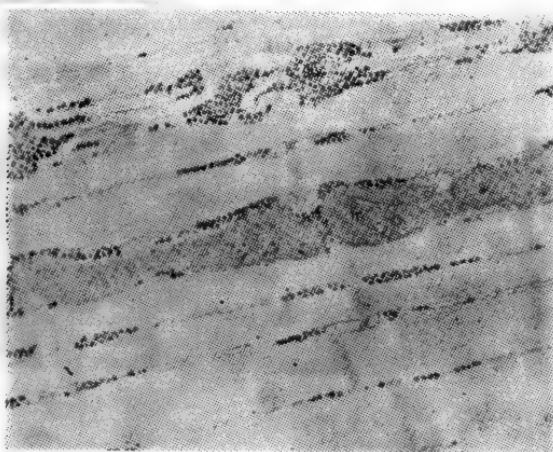


图 4-3 青蛙横纹肌的电子显微镜照片。肌肉组织的特点是呈带状结构,上面有许多能为肌肉提供足够能量的线粒体(m)和糖原颗粒(gly)。(感谢 Bruno Ceccarelli 和 David Sabatini)

* 著名的赫克斯利有好几个,这两人是另外的。1963 年因神经诱导的研究而得到诺贝尔医学生理奖的安·菲·赫克斯利和作家奥·赫克斯利、生物学家和哲学家朱利安·赫克斯利爵士是异母兄弟。他们都是达尔文主义者的生物学家托·亨·赫克斯利的孙子。

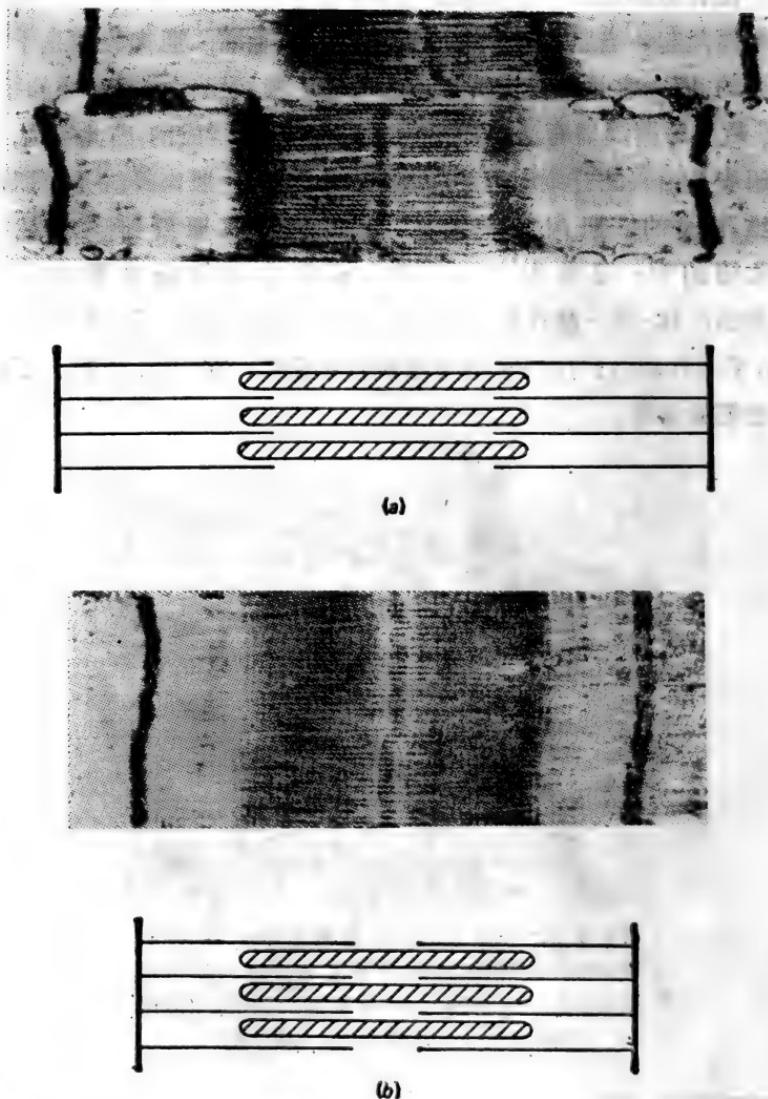


图 4-4 肌肉的肌原纤维的电子显微镜照片, 示伸长和松弛时的形态。
 (a) 肌肉伸长时粗纤维和细纤维只在末端重叠。(b) 肌肉收缩时细
 纤维几乎全部叠在粗纤维上。(感谢休·埃·赫克斯利)

他们见到的肌原纤维，由粗、细两种纤维组成，粗的直径是细的直径的2倍。细纤维并列在一起，由垂直的带固定。中间有空隙。在一条一条细纤维之间夹着粗纤维。当肌肉收缩时，细纤维之间的空隙消失，当肌肉更收缩时，细纤维的两端就相遇了。在肌肉收缩时，细纤维和粗纤维相互滑动，空隙被填满，肌肉就缩短（参看图4-4）。

粗细纤维怎样滑动，还不够清楚。粗纤维和细纤维虽然没有直接接触，但是用电子显微镜观察，发现它们是由小的间桥连接的。恐怕这些间桥粘附在细纤维上，拉动细纤维，接着又使细纤维离开而回复成原状。随后它又粘附上去拉。细纤维可能就是这样一点一点地沿着粗纤维拉上的。这种互相滑动所需的能量，就是肌肉收缩的能量，来自细胞的能量“通货”ATP。细纤维每次略微向前的时候，要消耗一分子ATP，而在肌原纤维收缩时，很多间桥分别在一秒内消耗50~100分子ATP。

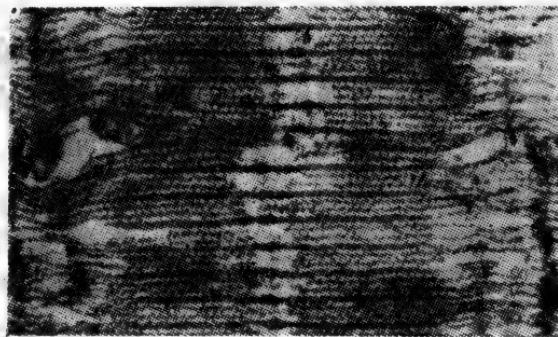


图4-5 在这张电子显微镜照片上能看到连接粗纤维和细纤维之间的间桥，以及在一对粗纤维之间的两根细纤维。考察肌原纤维的三维构造，就是由六根细纤维包围一根粗纤维的六角形结构。（感谢休·埃·赫克斯利）

4·2·1 肌肉蛋白质——肌动蛋白和肌球蛋白

肌原纤维几乎全部是由肌动蛋白和肌球蛋白两种蛋白组成的。用食盐水洗肌肉，粗的纤维消失。肌球蛋白也能溶于盐水而消

失。因此得出结论。粗的纤维是由肌球蛋白组成的。用同样方法能说明，细纤维大部分是由肌动蛋白组成的。

把肌动蛋白和肌球蛋白溶于浓的盐溶液，混合后结合而形成叫做肌动球蛋白的复合物。用水稀释这种溶液，肌动球蛋白不溶于稀的盐溶液，就呈长丝状沉淀出来。著名的生化学家，诺贝尔奖金获得者阿伯特·森特-格奥尔基(Albert Szent-Györgyi)发现，这种人造的肌肉纤维加上ATP后会收缩。

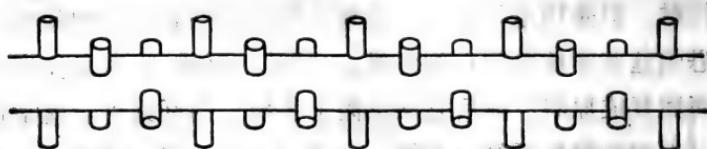


图 4-6 分布在粗纤维周围的间桥的模式图。它伸到包围粗纤维的细纤维。（据休·埃·赫克斯利和 W. 布朗,
J. Mol. Biol., 30: 383 (1967), 感谢休·埃·赫克斯利）

4.3 血红蛋白——运输氧的蛋白质

动物细胞需要氧气。氧气是线粒体把养料完全氧化成二氧化碳和水所必需的。血液通过循环系统向身体的各个角落提供养料和氧气。大动物的大部分细胞不直接接触空气和养料，所以这种循环系统无论如何是必需的。

从肺部向组织运送氧气时有一个问题。这就是氧气跟大部分气体一样，在水里只溶解很少量，因此它在血液里也只溶解很少量。人和其他哺乳动物是用载送氧气的蛋白质血红蛋白来克服这个困难的。可是，如果运送氧气必需的血红蛋白要全部溶解在血清里，我们的血液就会象生的蛋白那样浓厚，粘粘糊糊而不能循环了。而实际上血红蛋白正象枕头里的羽毛那样装满在红细胞里。

哺乳动物的红细胞，也能说成是装蛋白质的袋，其中90%是血红蛋白。从造血组织进入血液时，血细胞甚至失去细胞核。其他脊椎动物的红细胞是有核的。软体动物、环节动物以及甲壳纲动

物完全没有红细胞。在这些动物里，较少的血红蛋白直接溶解在血清里。有些章鱼、乌贼和蜗牛使用字面上叫的“蓝血”，代替血红蛋白的是血蓝蛋白，它是含铜的蓝色蛋白质。它和某种环节动物具有的含铁的绿色蛋白质，在载氧效率上比血红蛋白要低。

4.3.1 血红蛋白象完成任务那样完善地制造着

血红蛋白在氧浓度高的肺部接受氧，把氧释放到氧浓度几乎相同的组织里。这正象在潮湿房间里吸湿的枕头，拿到也是湿度大的房间里干燥，是不会很好干的。可以设想，血红蛋白把氧运给所有的组织，也是困难的。可是，血红蛋白对氧浓度的变化很敏感，它能向运动中的肌肉那样需氧量较大的组织提供足够的氧气，说明它的效率是惊人的。

肌红蛋白是又一种含铁的红色蛋白质。它跟血红蛋白很相似。肌红蛋白在肌肉组织中也能跟氧结合，把氧贮藏起来。

人们了解肌红蛋白和血红蛋白，比其他蛋白质多得多，对血红蛋白特别感到兴趣。因为人的许多病症，特别是各种贫血症，以多种形式跟这个蛋白质有关。最普通的贫血症是红血球数目过少。这是制造血红蛋白需要的铁不足而引起的。还有一种遗传性贫血症，患者的红细胞数目并不少，最近查明，他的血红蛋白跟正常的血红蛋白稍有不同。可见，血红蛋白有载运氧的功能，结构十分完善，发生极微小的变化也会引起种种的病症。

4.4 抗体——跟疾病作斗争的蛋白质

患过麻疹的人一般不会再生第二次。患流行性腮腺炎、水痘、小儿麻痹症的人，长期内得到免疫性。机体跟疾病战斗时起重要作用，特别对免疫起重要作用的，就是抗体。它是一种蛋白质，是在血液里循环的。

抗体是由异物即抗原刺激产生的。抗原可以是病毒、细菌，也可以是血型不符合的红细胞或细菌的毒素（如白喉毒素）以及象蛇

毒等的异种蛋白质。

患麻疹的人只得到对麻疹的免疫性。这种抗体的专一性很高，只对促成这个抗体形成的抗原起反应。假如我们在兔身上注射鸡的卵清蛋白，约一周内在兔血液里出现新的抗体。这样免疫的兔血清，在试管里能使鸡的卵清蛋白沉淀。这种抗体的专一性很高，它跟极相似的火鸡的卵清蛋白几乎不起反应。

把抗原作为疫苗注射，能使人体获得免疫力。疫苗（拉丁语 *vacca* [牛]）这个词是巴斯德为了赞扬爱德华·詹纳（Edward Jenner, 1749~1823）而提出的。詹纳于 18 世纪末，在人体上接种无害的牛型天然痘病毒，发现接种者能得到对天然痘病毒的免疫力。（跟牛痘病毒对应的抗体，也容易跟十分相似的人痘抗原发生反应。）

在詹纳的发现后约一百年，巴斯德制出对付各种疾病的疫苗。疫苗*是用加热或加化学试剂杀死细菌或病毒后制成的，或者是用没有感染力的细菌或病毒的变种制备的。最著名的疫苗是他制成的狂犬病疫苗。这种疫苗现在也用对狂犬病有免疫力的动物血清制备。这样，患者接受的就是相应的抗体。

自然界也用类似的方法。仔牛能从母亲得到初乳里含有的现成的抗体。这些抗体蛋白质穿透小牛的肠壁，以原有形式直接进入血液，在牛的一生中得到的抗体就是这些。

婴儿在出生以前从母体接受现成的抗体。母亲交给婴儿的抗体蛋白质一般也只是这些。但是，从母体中获得的抗体有时也会引起不良后果。如果母亲的血型是 Rh 阴性的，她的抗体带给她腹中血型是 Rh 阳性的第二胎胎儿，就会引起严重的事故。因为第一胎胎儿生产时，如果他的血型是 Rh 阳性的红细胞混进母亲的血流，就促使母体产生抗 Rh 阳性的抗体（实际上这种事能不能发生取决于几种因素）。这种抗体进入出生前的第二胎 Rh 阳

* 译者注：用病毒制成的产品叫疫苗，这里把疫苗和菌苗混淆在一起了。

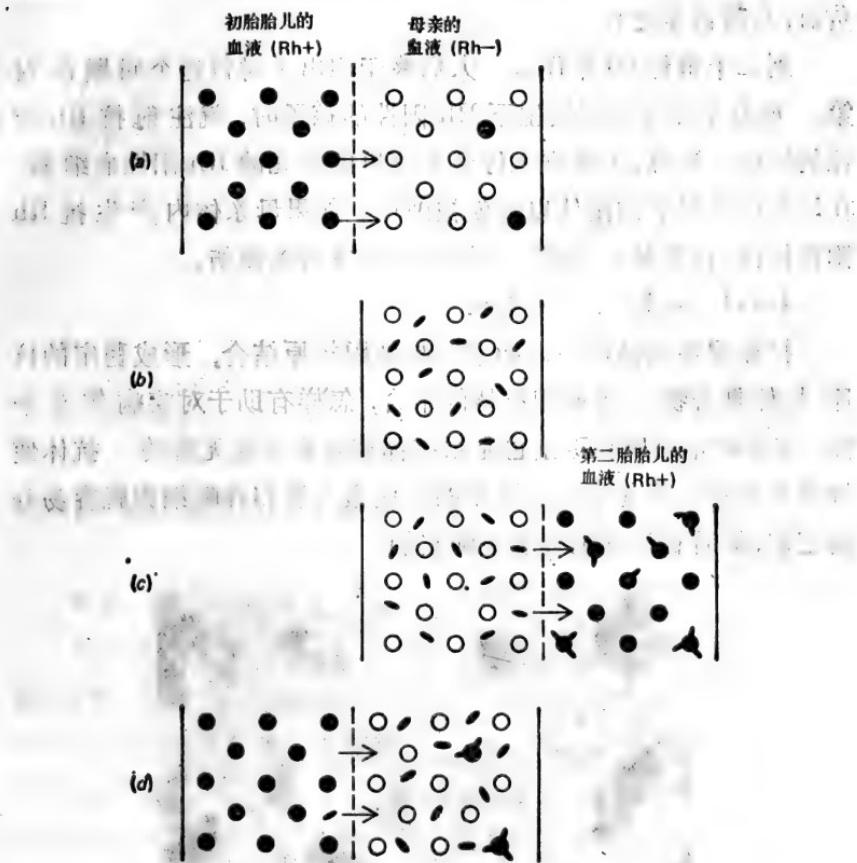


图 4-7 抗体从母亲血液进入胎儿的血液里以后, 如果 Rh 血型不合适, 往往引起致命的后果。 (a) 初生婴儿的 Rh⁺ 阳性的血液, 在出生时流入母亲的血液里。 (b) 对于血型 Rh 阴性的母亲来说, Rh 阳性的小孩的红细胞是一种异物抗原, 它促使母体产生抗体。 (c) 当这位母亲在怀第二胎时, 母体里的对 Rh 阳性的抗体和其他抗体一起被胎儿吸收。前一种抗体破坏 Rh 阳性的胎儿的红细胞, 引起致命的贫血症。 (d) 在第一胎或后一胎 Rh 阳性的胎儿刚一生下后就向母亲注射抗 Rh 阳性的抗血清, 就可以避免这种危险。因为抗血清能破坏进入母亲的循环系统的胎儿 Rh 阳性红细胞, 因此母体不产生抗 Rh 阳性的抗体。

性的胎儿的血液里，就会使这个孩子的红细胞溶解，造成严重的贫血，有时甚至死亡。

到二十世纪 60 年代末，人们终于想出了对付这个问题的对策。那就是在母亲刚刚生下 Rh 阳性的孩子时，就注射抗 Rh 阳性的抗体。这样，可能进入母亲血液里的婴儿的 Rh 阳性血细胞，在母亲产生对它的抗体以前就被破坏。如果母亲体内产生抗 Rh 阳性抗体，很明显它会对下一胎的胎儿成为致命伤。

4.4.1 抗原-抗体复合物

抗原促使抗体产生，而它的抗体跟抗原结合，形成稳定的抗原-抗体复合物。抗原和抗体的结合，怎样有助于对疾病作斗争呢？有毒的蛋白质和毒素也是跟抗体结合而变成无害的。抗体使细菌和病毒凝集起来，血液里的其他蛋白质和吞噬细胞就容易分解它们，最后吞噬细胞容易吞噬它们。

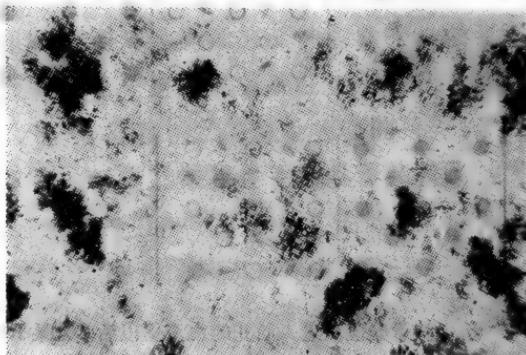


图 4-8 被抗体凝集成块的红细胞(感谢 Ortho Diagnostics)

抗体和抗原是怎么结合的呢？复合物怎样专一地生成的？现在谁也不能正确地知道，希望能在几年内解决这个疑问。已经知道，抗体和抗原有两处结合部位。这些结合部位似乎有跟抗原恰好适合的形状，还有牢固地固定抗原的化学性质。由于抗体有两个结合部位，所以抗体和抗原能形成相互粘着的大的凝集体。用蛋白和红细胞作试验，能在试管里沉淀出这种凝集体。在活的动

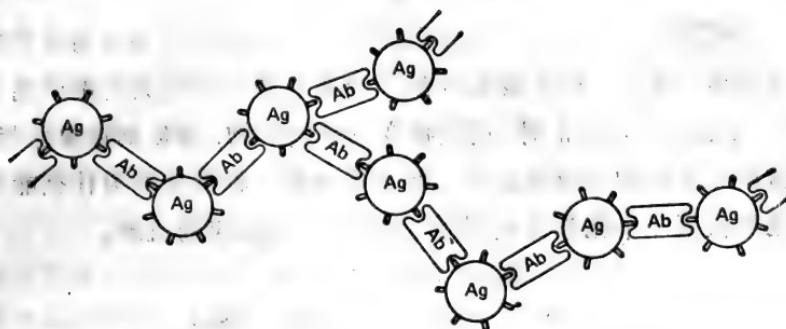


图 4·9 抗体分子(Ab)以两个部位跟抗原(Ag)结合。抗原如果也有两个结合部位,那末抗体和抗原就能交互连结,生成大的凝集体。抗原如果有三个以上的结合部位(如红细胞、细菌等就是这样),那末凝集体就象上图那样有分支的。注意红细胞和细菌实际上比抗体分子大得多。

物内部,被抗体凝集的细菌、病毒和其他异物抗原就失活。

4·5 酶——生物催化剂

组成细胞的复杂物质,应该是由原来比较简单的物质合成的。糖、淀粉、脂肪、维生素、色素、激素、蛋白质等都是经过许多种、有时是几百种化学反应的最终产物。为了排泄或者提供能量,这些物质必须分解,因此应该通过化学反应。这些化学反应中的若干个在前几章里讲过,而在细胞里不断发生很多化学反应。

细胞内的物理条件,对化学反应的快速进行不适宜。细胞基本上是中性的,既不呈酸性又不呈碱性;人和温血动物都是 37°C 左右,不很热,冷血动物和植物的温度还要低些。在这些条件下化学反应只是极慢地发生。

在实验室里,化学工作者熟知上面讲的事。为了加快反应,通常加酸或碱,也可以加热反应混合物,或加入铁、铂等金属。但是活细胞不耐热,也不耐酸或碱,因为蛋白质会变性。虽然这样,在细胞里化学反应却很快地进行。这是因为所有的生物反应都有酶在起作用。

4.5.1 催化剂提高反应速度

催化剂是什么？它是促进化学反应的物质。它是参与化学反应的物质，就是它跟反应物结合。有时它暂时形成共价键或离子键。当化学反应终止时，反应物变成反应产物，催化剂恢复原状，能再次跟另外的反应物结合。要正确理解一种催化剂为什么能专一地加快某一个化学反应，就必须详细了解反应的机理。

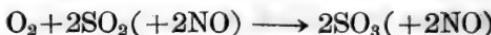
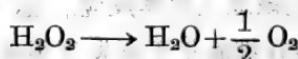
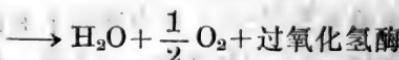


图 4-10 古典的催化剂例子。在二氧化硫氧化成三氧化硫时，一加进氧化氮，反应就加快。这时氧化氮先被氧气氧化成二氧化氮，随后二氧化氮把二氧化硫氧化成三氧化硫，它本身被还原成原来的氧化氮。这样，氧化氮跟其他催化剂一样，参与反应，而在反应终了时又以原形再生。此外，氧化氮跟一切催化剂一样能提高反应速度。正因为氧化氮参与两方面的反应，所以使反应速度比直接用氧气氧化二氧化硫快得多。

生物的催化剂叫做酶。举一个例，看一下酶起催化作用的过氧化氢(H_2O_2)的分解。用过氧化氢作为漂白剂或杀菌剂的人们知道，它是不稳定的。如果不经常调换，瓶里的过氧化氢会变成水。这是因为它缓慢地分解成水(H_2O)和氧(O_2)的缘故。



这个反应被广泛存在于植物细胞和动物细胞里的叫做过氧化氢酶的酶明显地加速。过氧化氢酶参与反应，形成过氧化物-过氧化氢酶复合物。然后过氧化氢被分解，过氧化氢酶恢复原样。



过氧化氢酶是已知的催化效率最高的酶。1分子过氧化氢酶，以上反应每分钟能发生1800万次。

在细胞里，过氧化氢酶只是几千种酶里的一种。葡萄糖的合

成需要 1 打左右的化学反应，因此要用 1 打酶。在生物中发生的化学反应，全部由各种专一的酶催化。

存在于细胞膜上的能保持细胞内外盐类和其他物质浓度差的泵，也是酶。这些起泵作用的大部分酶，我们几乎什么也不了解。有些酶能保持钠离子在细胞外浓度高而在细胞内浓度低，保持钾离子在细胞外浓度低而在细胞内浓度高。这类酶发现在血细胞、神经细胞和其他很多组织里。在钠离子和钾离子存在时，这种酶能在试管里把 ATP 分解成 ADP。在细胞膜上有这种酶时，它的活性受细胞内钠离子浓度和细胞外钾离子浓度的影响。每消耗 1 分子 ATP 就有 3 个钠离子从细胞内排出，同时 2 个钾离子向细胞内积存。这一些是怎样发生的，目前仅限于推测范围。

酶也发现在细胞外，那是先在细胞内合成而分泌到细胞外的。例如，肠胃所以能消化食物，是酶的作用。淀粉被淀粉酶分解成糖。蛋白质被胰蛋白酶、糜蛋白酶和胃蛋白酶等分解。从木瓜中得到另一种蛋白酶叫木瓜酶。它是市场上出售的肉的软化剂的主要成份。

4·5·2 酶是蛋白质

酶(enzyme)这个词是 1878 年创造出来的，这个名词的意义跟催化剂毫无关系，它是“酵母之中”的意思。将面包发松，使啤酒或葡萄酒发酵要使用酵母，这在远古时代就开始了。美索不达米亚人早在 8000 年前就喝啤酒了。但是化学家在 19 世纪刚开始研究用酵母发生的化学反应即发酵。

长期以来认为，由糖变成酒精的发酵现象必须要有活的酵母菌。在 1897 年，爱德华·布希纳(Eduard Büchner, 1860~1917)配制不含活细胞的酵母溶液，即酵母的提取液，发现它有发酵的能力。这样，他就埋葬了生机论。生机论认为，生物不受物理和化学的规律支配而是由我们不理解的生命力所支配的。布希纳的发现是一个开端，以后用细胞的提取液或肉汤以及以前知道的胃液等

的细胞外液中存在的酶活性, 进行了大量的研究, 取得了进展。

在 1926 年证明了酶是蛋白质。要知道酶是什么, 必须把它精制。可是酶只是细胞固态物的一小部份, 精制它很困难。可是詹·巴·萨姆纳(J. B. Sumner, 1887~1955)终于制出纯粹的脲酶晶体。萨姆纳发现脲酶是蛋白质。一个证据是它能被蛋白酶分解。

在萨姆纳成功 4 年以后, 约·哈·诺思罗普(J. H. Northrop)得到是蛋白酶的胃蛋白酶的晶体。这样, 前面讲过的各种酶不久一一被提取出晶体, 证明它们都是蛋白质。因此最后得出结论, 一切酶都是蛋白质*, 它们分别加速专一的化学反应。

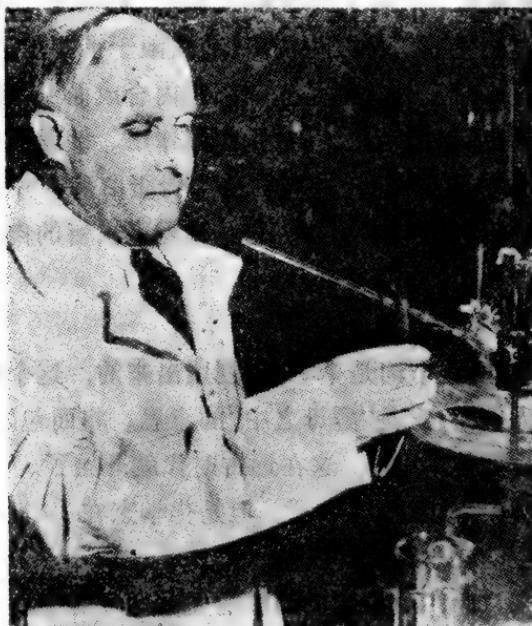


图 4-11(詹姆斯·巴切勒·萨姆纳(1887~1955)在 1926 年开始使酶结晶。由此证实, 酶是能够精制的。鉴于这些功绩, 萨姆纳在 1946 年得到诺贝尔化学奖。(感谢科内尔大学、纽约州立农科大学)

* 译者注: 虽然绝大部分酶是蛋白质, 但近年来发现有些酶是由蛋白质和核酸组成的。个别的酶不是蛋白质而是核酸。

4·5·3 酶是怎样催化反应的

催化剂早在我们发现酶以前很久就知道了。催化剂的命名，是为了表达用铂等金属催化剂分解过氧化物。为了加速化学反应，化学家常用的酸和碱也起催化剂作用。酶催化剂在许多方面跟金属、酸和碱等催化剂相似。包括过氧化氢酶等酶，正象血红蛋白里含有铁，也含有金属原子。

可是，酶催化剂有两个特点。酶的催化能力实在惊人。化学家用催化剂来催化反应，即使做得尽善尽美，催化速度恐怕还不及酶催化速度的百万分之一。其次，酶的催化是专一的，它只跟一种特定的反应物即底物结合。

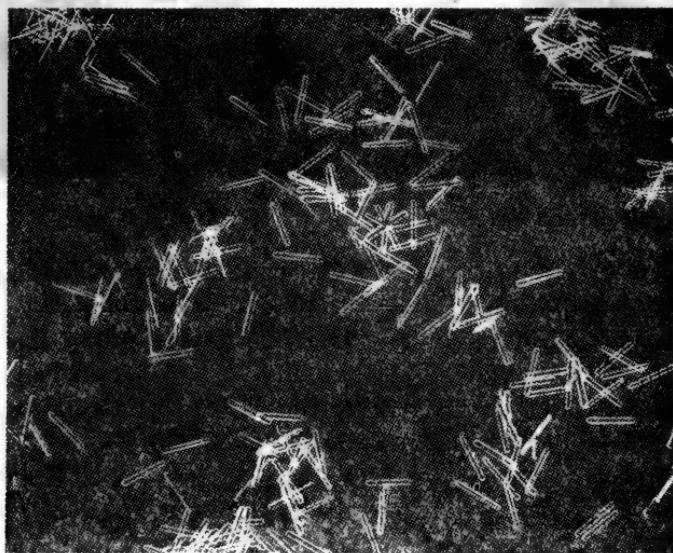


图 4-12 胰蛋白酶的晶体。(感谢 M. Kunitz 和
Rockefeller University Archives)

酶和底物的结合类似抗体和抗原的结合，它的机理想来也是相同的。各种抗体的结合部位为了跟特定的抗原结合，具有恰好合适的形状和化学性质。在 1967 年证明，叫做溶菌酶的酶，确实有跟那种特定的底物结合的部位，就是活性部位。抗体的立体构

造的知识知道得晚，原因之一是提纯和分离抗麻疹抗体等特定的抗体比较困难。但是最近正在取得突破。蛋白质正确地说是什么，这个问题现在开始得到解释清楚，抗体或酶的知识也正在快速地积累中。



约·哈·诺思罗普

温·梅·斯坦利

图 4-13 约翰 哈瓦德·诺思罗普(1891~)在 1931 年得到蛋白酶的胰蛋白酶晶体，以后许多其他消化酶也一一被结晶出来。温德尔·梅雷迪斯·斯坦利(1904~1971)研究烟草花叶病毒的化学本性。为了表彰他们在酶和病毒蛋白质上的工作，在 1946 年分别授予他们以诺贝尔化学奖。(诺思罗普的照片由洛克菲勒大学提供，斯坦利的照片由诺贝尔财团提供，在此表示感谢)

5 蛋白质的本相

蛋白质的物理特性各不相同。大部份蛋白质是无色的，而血红蛋白和肌红蛋白是红的。卵清蛋白和白明胶能溶于水，而肌球蛋白和肌动球蛋白只溶于盐溶液，角蛋白几乎不溶于任何溶剂。

蛋白质有各种不同的作用。胶原蛋白是作为结缔组织纤维的构成要素而起作用的。血红蛋白能运输氧，这些氧贮蓄在肌肉的肌红蛋白里。几万种抗体蛋白质能识别各个特定的抗原，并且跟它结合。上万种酶分别催化上万种化学反应。蛋白质为什么有范围这样广的多样性？这恐怕是它们有多种多样的作用吧！到底它是什么样的化学物质呢？

5.1 蛋白质是氨基酸的聚合物

蛋白质是很大的分子，是跟其他大分子一样的聚合物 (polymer)。聚合物分子是由很多小分子的“头”“尾”连接而成的。例如淀粉就是由葡萄糖分子连接成的长长的聚合物。尼龙是人工的聚合物，它由两种分子交替连接着。蛋白质是氨基酸的链。

蛋白质中通常有 20 种氨基酸。这些氨基酸在蛋白质中的排列顺序是不规则的，不象尼龙中的小分子总是按照 A-B-A-B-A-B—…的顺序有规律地排列着。

换句话说，蛋白质是象 20 节不同的车厢接成的长的列车那样的东西。车厢都是由相同的联结器连接的，所以不论在什么顺序上都能连接。跟它相似，蛋白质里的氨基酸都是由相同的叫做肽键 (peptide bond) 的化学键连接的。象编成列车的各节车厢各不相

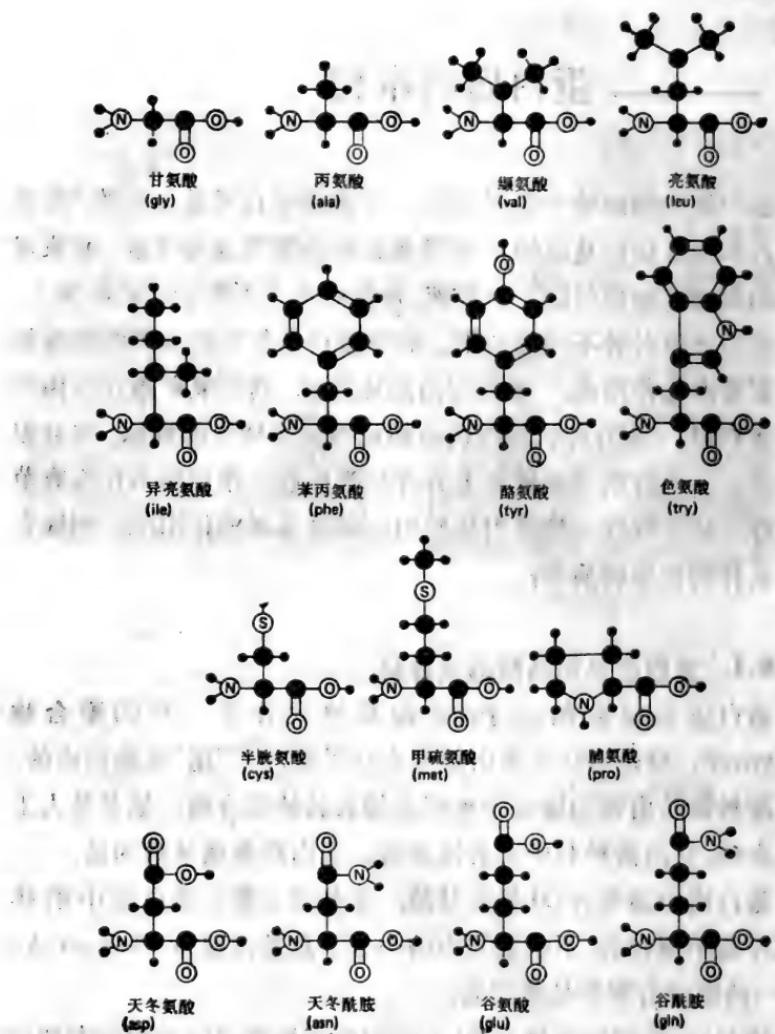
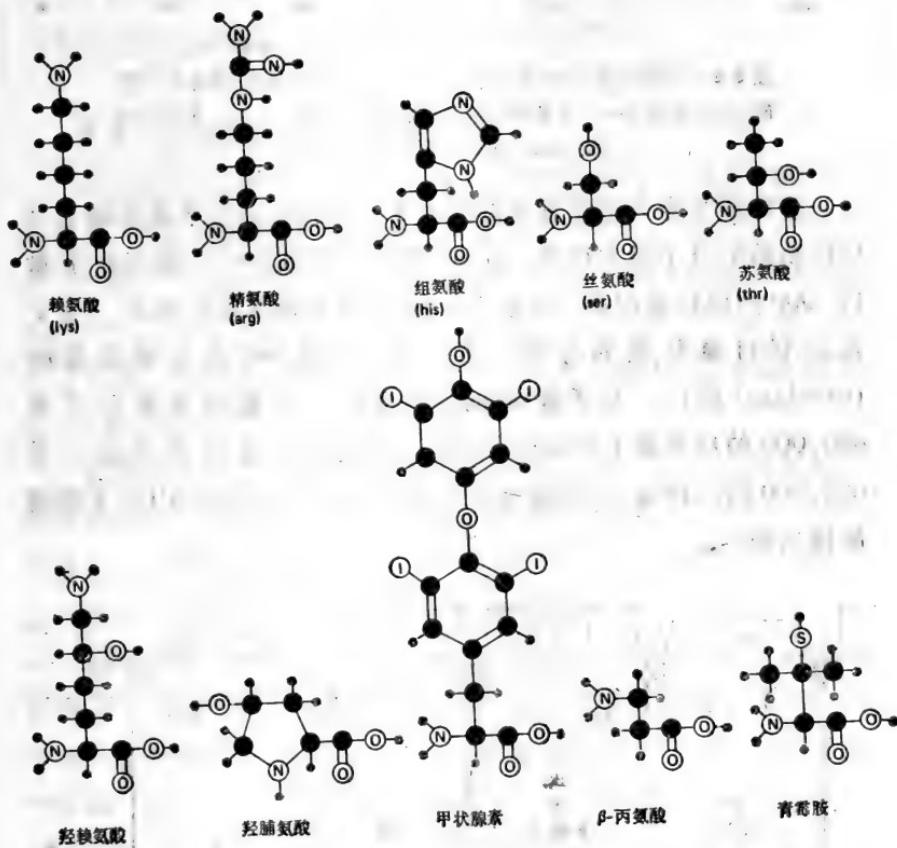


图 5-1 天然存在的氨基酸。前面五列是存在于普通蛋白质中的，赖氨酸和羟脯氨酸只存在于胶原蛋白中，甲状腺素只存在于从甲 A(CoA) 的成份、青霉胺是



20种氨基酸。后面列出的氨基酸是5种稀有的氨基酸。羟
状腺分泌出来的蛋白质甲状腺球蛋白中。 β -丙氨酸是捕酶
抗生素青霉素的成分。

同那样，20种氨基酸本身也各不相同。而连接氨基酸的部位如同连接车厢的联结器那样，却都是相同的。

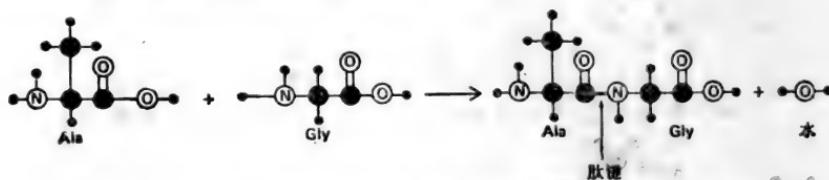


图 5-2 在蛋白质中，氨基酸用肽键连结。各个氨基酸(图中的丙氨酸)的羧基跟下一个氨基酸的氨基(图中的甘氨酸)结合，失去相当于水分子的 OH⁻和 H⁺后形成肽键。

蛋白质是令人难以置信的大分子。蛋白质的分子量比跟它反应的物质的分子量大得多。分子量 32 的氧气 (O₂) 储留在分子量 17,000 的肌红蛋白里，被分子量 68,000 的血红蛋白搬运。分子量 34 的过氧化氢的分解，靠分子量 225,000 的过氧化氢酶 (catalase) 催化。分子量 60 的尿素由第 1 个被结晶的分子量 480,000 的尿素酶 (urease) 分解。还有肌肉蛋白质中分子量 620,000 的肌球蛋白，能将只有 1,200 分之一大小的 ATP 末端磷酸键切断。

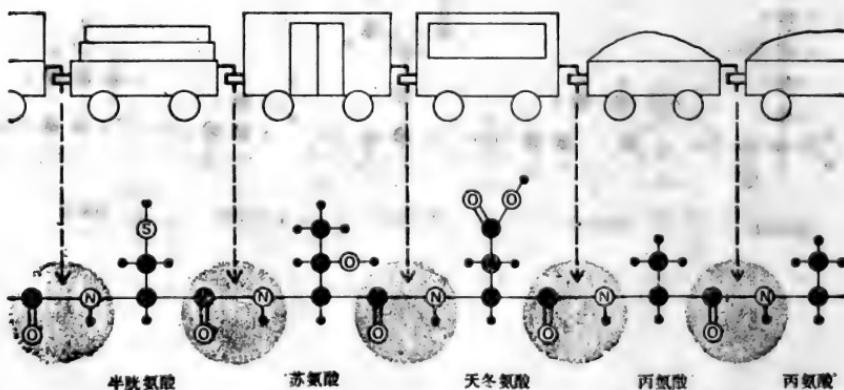


图 5-3 氨基酸以同样的肽键连接，生成蛋白质，正好像各车厢用同一种连接器组合成列车一样。这样，20 种氨基酸能按照任何顺序联结在一起。

即使象肌红蛋白那样小的蛋白质，也是由大约 150 个的氨基酸组成的。大小适中的蛋白质血红蛋白，由 600 个氨基酸组成，肌球蛋白由 6000 个氨基酸组成。蛋白质是令人难以置信的长分子。把 6000 节车厢连接成巨大的列车，长度就有 100 多公里。尽管如此，蛋白质只跟相当于一节车厢的分子起反应。蛋白质为什么这么大呢？蛋白质的大小跟机能又有什么关系呢？

5.2 蛋白质的形状是复杂的

虽然蛋白质是很长的分子，但它不象煮熟的细面条那样长长地晃着，而是卷曲着，折叠成各种独特的立体构造。蛋白质的整个形状通常不是细长的，而是圆球形的[血红蛋白(hemoglobin)和肌红蛋白(myoglobin)中的 globin 是“圆”的意思]。包括酶在内的球状蛋白也象个粗糙的圆球，在它的表面或内部有活化部位，跟底物(对于抗体是抗原)紧密地结合。

氨基酸组成的链折叠成什么形状的蛋白质，这取决于氨基酸的排列顺序。各种蛋白质根据氨基酸的特有排列顺序，形成特有的形状。再说，有些蛋白质还由两条以上的氨基酸链组成。例如，血红蛋白中有 4 条氨基酸链相互紧靠在一起。

蛋白质的生物活性取决于蛋白质构造上的特性，那就是氨基酸的排列方式和氨基酸链折叠的三维构造。有时还取决于两条或两条以上折叠链的紧靠方式等。解明复杂的蛋白质分子的构造是个难题。前几年在蛋白质化学上已经取得显著的进步。现在已经查明几种蛋白质的全部构造，还详细地了解 2、3 种酶的工作情况。要由表及里地认识蛋白质，第一步要决定氨基酸的组成及其排列情况。

5.3 蛋白质的氨基酸组成

不同种蛋白质所含的各种氨基酸总数是不同的，不仅氨基酸

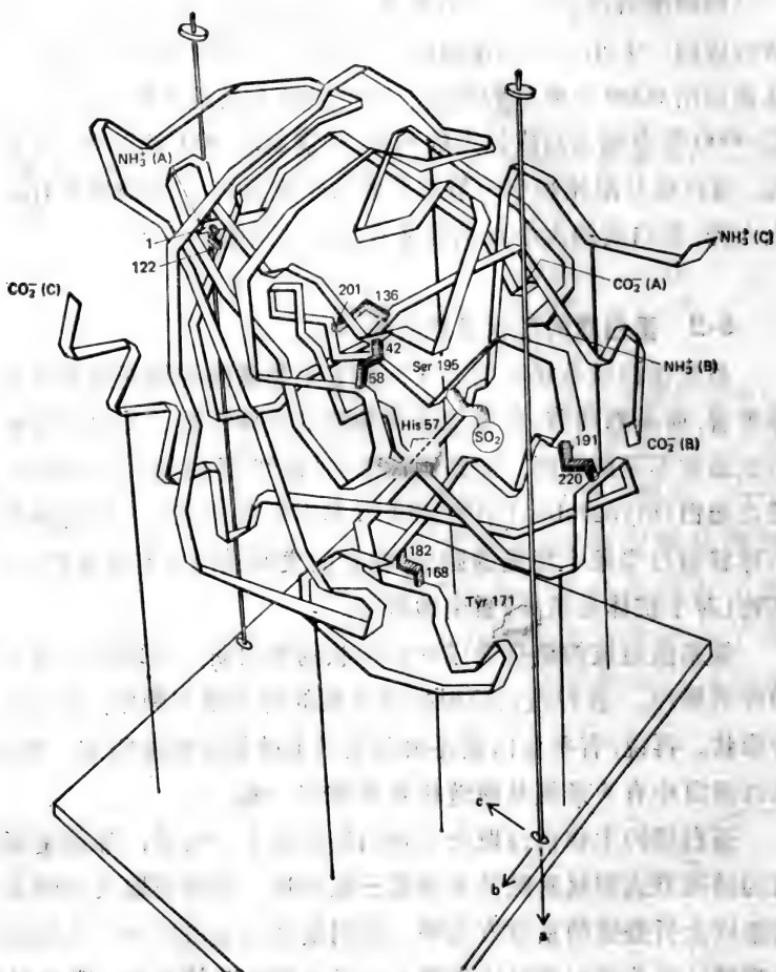


图 5-4 蛋白酶的一种。 α -糜蛋白酶的蛋白质链象模式图显示的那样弯弯曲曲。这个蛋白由 A、B、C 三条氨基酸链组成。它们相互盘缠在一起。A 链的两端用 NH_3^+ (A) 和 CO_2^- (A) 符号表示, B 链用 NH_3^+ (B) 和 CO_2^- (B) 表示, C 链用 NH_3^+ (C) 和 CO_2^- (C) 表示。用手指追寻各条氨基酸链的走向, 你就会感到它们是那样地曲曲弯弯的。

(根据 *Nature*, 214:652(1967), 感谢 D. M. Blow)

的排列顺序不同, 而且它的组成, 也就是各种氨基酸的相对量也是不同的。例如在肌红蛋白中没有叫半胱氨酸的氨基酸, 只含 20 种

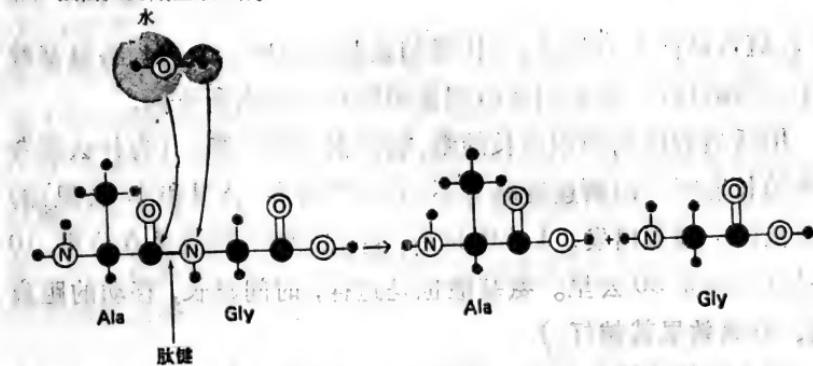


图 5-5 构成蛋白质的氨基酸之间的肽键，能由水解切断。也就是加入水的组分 H^+ 和 OH^- 使肽键切断。肽键的水解反应完全是肽键生成反应的逆反应(图 5-2)。蛋白质水解，要使它在酸里煮沸或者跟蛋白酶作用。

氨基酸中的 19 种。胶原蛋白有特别奇妙的氨基酸组成，它没有半胱氨酸和酪氨酸 2 种氨基酸，但是所含的甘氨酸(三个中有一个是这种氨基酸)和脯氨酸比其他蛋白质多得多。另外，它还含有其他蛋白质所没有的 2 种特殊氨基酸：羟脯氨酸和羟赖氨酸。

确定精制蛋白质的氨基酸组成，要先切断连接氨基酸的肽键，然后使氨基酸彼此分离并且测定它的含量(就是决定各个的量)。第一步(即切断肽键)是简单的，只要把蛋白质放在浓酸里长时间的煮沸，使它水解(加入水的组分 H^+ 和 OH^- ，进行分解)。

第二步是分离氨基酸。由于 1940 年初层析法技术的发明，氨基酸的分离大大简化。纸上层析法就是在细长的滤纸条的下端点上用作试样的氨基酸的混合溶液，染成斑点。把滤纸的这一端浸入

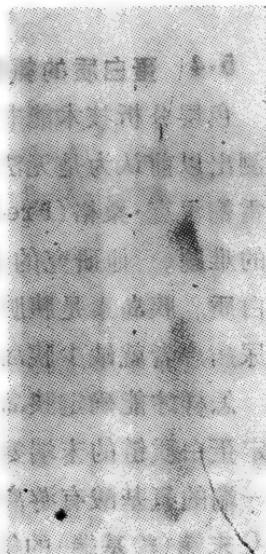


图 5-6 墨水的纸上层析。在细长的滤纸条(或报纸条)的一端点上极少量的黑墨汁，使它干燥。把滤纸吊在放有少量水的高容器里。水一渗入纸，墨汁里的各种着色成分就被分离。

溶剂，斑点就向上方移动，试样里的氨基酸也向上运行。各氨基酸向上移动的速度，随它们在溶剂里的溶解度而有所不同。

用适当的溶剂和相当长的纸，能使混合物分离。（为什么要考虑纸的长度呢？两辆速度略有不同（每小时 35 公里和 40 公里）的汽车从同一地点出发。1 小时以后，它们之间的距离是 5 公里，10 小时以后就是 50 公里。氨基酸也是这样，时间越长，移动的距离越长，分离效果就越好。）

纸上层析法简单易行。用报纸条就能分离黑墨水的色素成份。可是氨基酸是无色的，要知道它的位置，必须喷上能跟它结合而显色的物质。从显色的各种斑点的颜色和浓度，可以测定那里存在的氨基酸的含量。

5.4 蛋白质的氨基酸排列顺序

色层分析技术能非常容易地测出蛋白质中的氨基酸组成，还能测出以前认为是无法测出的氨基酸的排列顺序。英国生化学家弗雷德里克·桑格(Frederick Sanger)致力研究这个令人难以置信的难题。他研究的蛋白质是分子量 5733 的叫做胰岛素的小的蛋白质。胰岛素是胰脏分泌的，它是控制脊椎动物糖代谢的激素。糖尿病患者就缺少胰岛素。

怎样才能确定胰岛素的 51 个氨基酸的排列顺序呢？首先应该测定蛋白质链的末端氨基酸种类。一端的氨基酸有游离的氨基，另一端的氨基酸有游离的羧基。它们分别叫做 **N** 末端(氨基端)和 **C** 末端(羧基端)的氨基酸。桑格发现，有种物质叫二硝基苯基(dinitrophenyl，简写为 DNP)，它只跟 N 末端的氨基酸结合而呈黄色。这样，N 末端的氨基酸就能跟其他氨基酸区别开来。桑格凭着自己的才能和毅力，利用纸上层析和 DNP 弄清了胰岛素的 51 个氨基酸的排列方式。

现在用决定由 6 个氨基酸组成的蛋白质断片的氨基酸排列顺

序, 来说明这个问题是怎样解决的。首先用 DNP 处理, 接着在酸里煮沸而发生水解。然后用纸上层析法分离氨基酸。结果在层析纸上只得到一个黄色斑点。这就是叫做丝氨酸(Ser)的氨基酸的 DNP 衍生物。由此判明, 这个蛋白质断片的 N 末端氨基酸是丝氨酸。分析余下来的斑点, 知道这个片断除丝氨酸外还含有丙氨酸(ala)、谷氨酸(glu)、组氨酸(his)、亮氨酸(leu)和缬氨酸(val)。用氨基酸的略号表示可以写成

ser(ala, glu, his, leu, val)

把丝氨酸写在开头, 因为它是 N 末端的氨基酸。括号内用字母写的氨基酸的排列顺序还不知道, 因此用逗号分开。排列顺序明确的, 用句号分开。

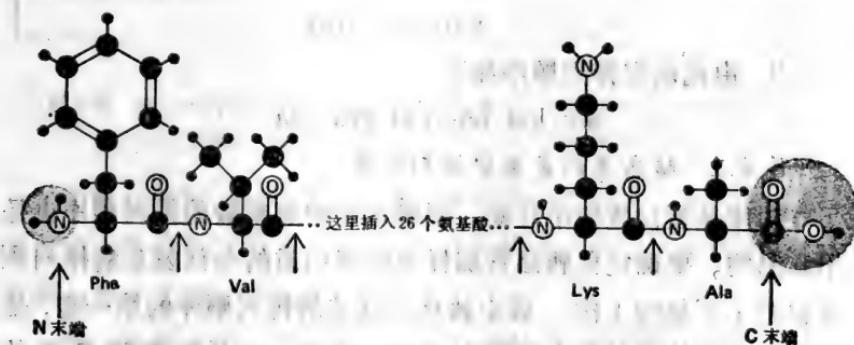


图 5·7 蛋白质链有两个末端, 一端氨基酸的氨基不形成肽键, 这一端叫做 N 末端。另一端氨基酸的羧基也不形成肽键, 我们把它叫做 C 末端。

为了确定余下 5 个氨基酸的排列方式, 再一次从头开始做。用更弱的酸进行不完全水解, 使一部份肽键残留, 从而得到有 1 个、 2 个到 5 个氨基酸的种种不同大小的全部小断片。(因为很多分子被水解, 有些分子切断一个键, 其他分子切断别的键。例如 ser. his. leu 三个氨基酸形成的片断水解以后, 在有些分子上切断丝氨酸和组氨酸间的键, 生成 ser 和 his. leu, 而在其他分子上切断组氨酸和亮氨酸的键, 生成 ser. his 和 leu。)

由不完全水解生成的许多小断片，分别用 DNP 处理，由纸上层析分离。由足够量的精制断片，能测出 N 末端的氨基酸及其组成。为了简便，不必测定所有片断的排列顺序。例如，从下列片断可以测知。

1. 从测定 N 末端的氨基酸和全部氨基酸的组成，可得到下式：

ser(ala, glu, his, leu, val)

2. 用不完全水解法得到下列 4 种断片。

ser. his

his(leu; val, glu)

val. glu

val(glu, ala)

3. 由此断定排列顺序如下：

ser.his.leu.val.glu.ala

5.4.1 胰岛素的氨基酸排列顺序

即使是蛋白质的小片断，要确定它的氨基酸的排列顺序也是不容易的。要确定象胰岛素那样小的蛋白质的全部氨基酸排列顺序也是了不起的工作。确定胰岛素氨基酸排列顺序的第一步，是确定组成它的氨基酸全部和 N 末端氨基酸。可是发现胰岛素的 N 末端氨基酸有 2 个。可见胰岛素是由 2 条链组成的。这 2 条链

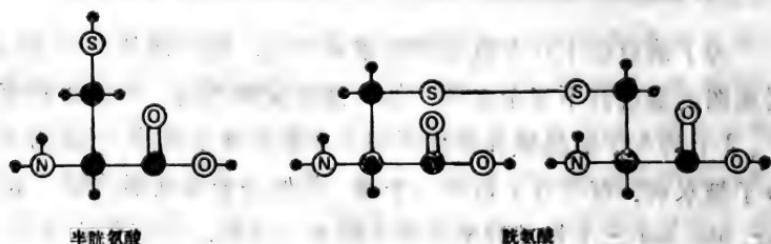


图 5-8 半胱氨酸有巯基($-SH$)。两个半胱氨酸分子脱氢氧化以后，硫原子之间形成键。具有这样生成的二硫键的双氨基酸叫做胱氨酸。

由二硫键结合。也就是说，叫做半胱氨酸氨基酸的硫原子，跟另一个半胱氨酸分子的硫原子形成 S-S 键即二硫键。

多数蛋白质氨基酸的两条链，靠两个半胱氨酸间的二硫键结合。同一链的分开处，也由二硫键联成环状。胰岛素的两条链就由 2 个二硫键连接。在它的短链上还有 1 个二硫键使它生成环。

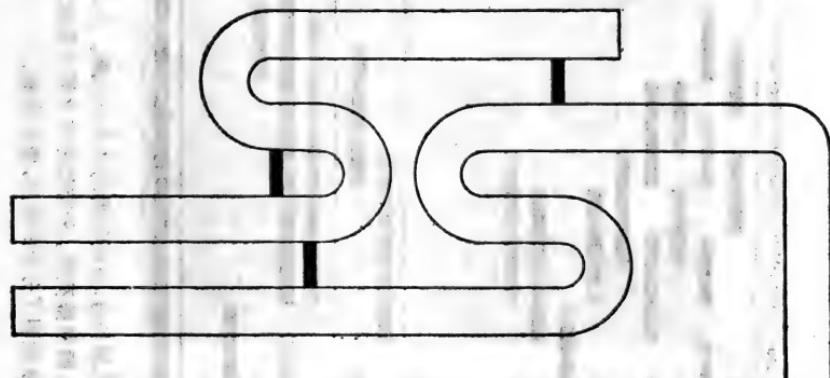


图 5-9 胰岛素由长链和短链组成，两条链靠两个二硫键连接。还有一个是第三个二硫键，它使短链形成环。本图中的二硫键用粗线条表示。

切断二硫键，两条链就分开。用酸使各个链进行不完全水解，用上述方法分析这些片断。（上面举例的含 6 个氨基酸的断片，就是胰岛素分子的一部分。）

接上这些片断，就能确定多数长的氨基酸的排列顺序。但是这样做片断间会有裂缝。因此必须重新开动脑筋。后来不用酸而用胰蛋白酶、糜蛋白酶和胃蛋白酶等蛋白酶来水解氨基酸链。蛋白酶跟酸一样，能水解氨基酸连接而成的肽键，但是酶跟酸不同，它不能切断全部的肽键。例如，糜蛋白酶只切断在色氨酸和酪氨酸处的肽键。因此，酶解后得到的是少数的蛋白质大片断。测定这些片断的 N 末端氨基酸，就能了解氨基酸的组成。这样上面所说的氨基酸链的裂缝也就弥补了，就得到断定整个氨基酸的排列顺序的充分信息。图 5-10 表示用酸和酶水解胰岛素后所得到的全部氨基酸链片断。

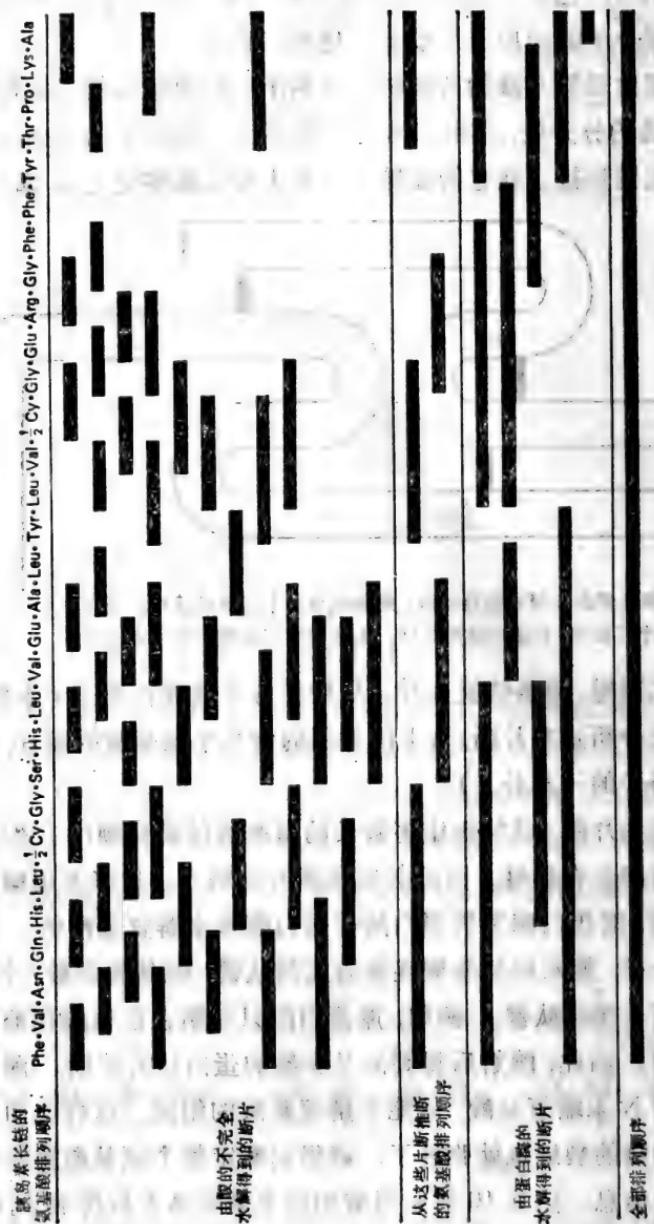


图 5-10 肠胰岛素长链的氨基酸排列顺序决定法。用酸水解长链，分析所得的许多小片断。由此推断五个长分节的氨基酸排列，但是不知道这些长分节是按什么顺序排列的。分节和分节之间有裂缝。用几种蛋白酶来水解，从查明大片断的情况分析，就能明了分节的顺序，填补裂缝。



图 5-11 弗雷德里克·桑格(1918~)由于在研究胰岛素的氨基

酸排列顺序上取得光辉成就, 在 1958 年得到诺贝尔化学奖。(感谢

Central Office of Information)

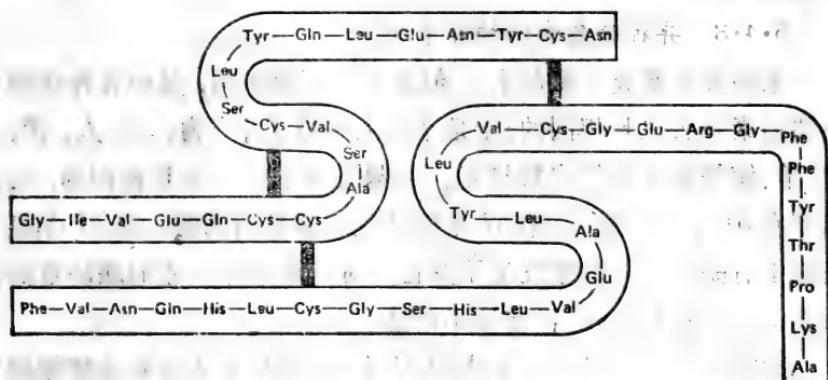


图 5-12 胰岛素的全部氨基酸排列顺序。

但是, 不能说知道氨基酸链就了解胰岛素的全部构造。还必须决定连接两条链和形成环的二硫键的位置。胰岛素有 6 个半胱氨酸残基, 形成 3 个二硫键。在这里, 例如第一个半胱氨酸跟第二

个到第六个半胱氨酸中的哪一个结合呢？桑格用酸水解胰岛素而不切断二硫键，发现第一个半胱氨酸能跟第二到第六的任何一个半胱氨酸结合。这恰巧跟这蛋白质链的所有可能的形式相吻合。其次，他还发现，用酸水解后的不同片段间的二硫键能重新组成。因此，在化学上必须防止它再组成以及确定它的正确位置，这是十分重要的。桑格经过十年努力终于取得了划时代的光辉成就，开始搞清了蛋白质的全部氨基酸排列顺序和它们的二硫键的位置。

5·4·2 其他蛋白质的氨基酸排列顺序

在桑格取得成功的6年以后，又弄清了第2种蛋白质的氨基酸排列顺序。在1960年，继具有51个氨基酸的胰岛素以后，有124个氨基酸的核糖核酸酶的氨基酸排列顺序又解明了。弄清核糖核酸酶的氨基酸排列顺序的科学家是斯坦(W. H. Stein)和穆尔(S. Moore)*。他们改进了分离氨基酸所用的色层分析技术，结果使现在分离氨基酸的工作自动化了。随着分析技术的不断进步，工作也简便了。如今人们已经知道了许多种蛋白质的氨基酸排列顺序，成果是惊人的。

5·4·3 异种胰岛素结构非常相似

桑格开始研究牛胰岛素。但是人们不禁要问，其他各种动物的胰岛素是否也是相同的？于是不少人进行了牛、狗、马、人、猪、兔、羊、鲸等胰岛素的比较研究。结果发现它们几乎是相同的，它们都有51个氨基酸，其中47个氨基酸通常是相同的。在47个氨基酸中有哪一个氨基酸发生了变化，对于调节糖代谢的胰岛素的激素活性有什么变化，目前还不清楚。

桑格发现，胰岛素分子中的51个氨基酸，有4个氨基酸能被别的氨基酸取代。胰岛素长链中的C末端氨基酸通常几乎都是丙氨酸，而人胰岛素是苏氨酸，兔胰岛素是丝氨酸。能变化的另外

* 译者注：斯坦和穆尔在1959年确立了核糖核酸酶的分子结构，在1972年荣获诺贝尔化学奖。

3个氨基酸相邻，存在于短链的二硫基环中。牛胰岛素环中的氨基酸是丙氨酸、丝氨酸、缬氨酸。在其他动物中取代丙氨酸的是苏氨酸，别种氨基酸不能进入。取代丝氨酸的是甘氨酸，取代缬氨酸的是异亮氨酸或苏氨酸。这种变化总是那样地被限制着。

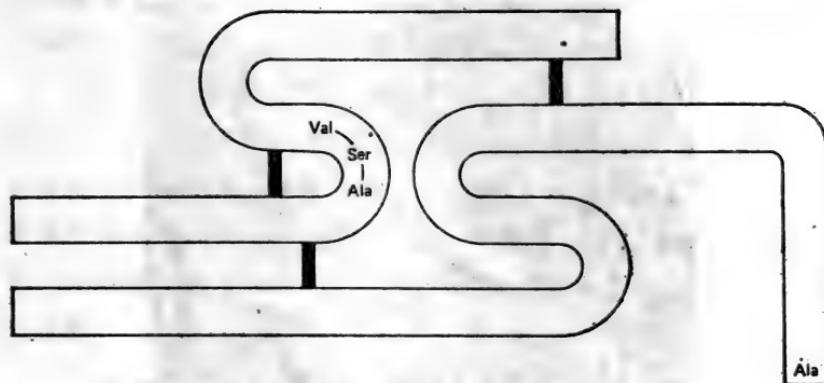


图 5-13 从 8 种不同动物的胰岛素中发现的氨基酸变化部位。牛、狗、马、人、猪、兔、羊、鲸的胰岛素，在它们的 51 个氨基酸中，只有图中表示的 4 个氨基酸有差异。

5.4.4 蛋白质种类的差异

从比较不同种蛋白质的氨基酸排列的结果了解到下述情况：一般说来，不论什么生物，完成同样机能的蛋白质非常相似，特别是亲缘关系相近的物种，它们的蛋白质更相似。具有重要生物机能的蛋白质类似性高。（这不足为奇。这是自然淘汰强力作用的结果。具有效率差的蛋白质的不适应个体被淘汰，选择保存下来的是跟重要机能最相适应的、具有适宜氨基酸排列的蛋白质。）

在很多不同的蛋白质中，最相似的蛋白质是叫做细胞色素 c 的酶。这种酶在线粒体中，起从氧化醋酸盐而得到能量的重要作用。细胞色素 c 不论从人、鼠、鸡、蛇、蝇、蛙、鱼、花椰菜、小麦的胚、粗糙脉孢菌中还是从酵母中都能取得，结构也都相似。这种现象决不是偶然巧合，这正是地球上的生物都由一个共同的祖先进化来的强有力的事实证明。

5.4.5 不同血红蛋白的鉴别

正常的红细胞是圆形的。患有镰状细胞贫血症*(sickle cell anemia)遗传病的人的红细胞呈镰刀形。这是因为血红蛋白异常，不接触氧气时它们相互粘结成块。



图 5-14 镰状细胞贫血症患者的红血球，当氧浓度低时变成图中那样奇妙的镰刀形。正常红细胞呈扁的球形。(感谢 M. Bessis)

在 1949 年，美国伟大的化学家林努斯·鲍林 (Linus Pauling)

* 在美国，10% 的黑人有这种基因。在非洲有些地方，60% 的人有这种病的基因。子女只继承双亲中一方的患病基因的，不表现病症。继承双亲患病基因的子女极少。而这种子女一般都早死。在非洲，有这种基因的人之所以很多，是因为他们对疟疾具有抗性。

弄清了镰状红细胞的血红蛋白跟正常的血红蛋白之间的差异。正常的血红蛋白酸性稍强。被认为是正常的血红蛋白比镰状红细胞的血红蛋白含有更多的酸性氨基酸。但是鲍林没有发现两者在氨基酸组成上的差异。当时的技术也不可能达到这样的精确度，能在 600 个氨基酸形成的蛋白质中检定 1~2 个氨基酸的差异。

在 1959 年弗农·英格拉姆 (Vernon Ingram) 发明一种新的能检定蛋白质间少量氨基酸差异的特殊纸上层析技术。这种技术是测定全部氨基酸排列的捷径，我们把它叫做酶解图谱法或指纹图谱法 (finger print)。英格拉姆先把血红蛋白用胰蛋白酶水解，制成胰蛋白酶水解物。胰蛋白酶只切断赖氨酸或精氨酸相邻的肽键。

因为在血红蛋白中有 30 个赖氨酸和精氨酸。所以用胰蛋白酶能把它分解成 31 个片断。但是这太多了，用普通的纸上层析不能分离，因为 31 个斑点中的多数会重叠在一起。于是英格拉姆在湿的四角滤纸的一角放上蛋白酶的水解物，并接上电流。各片断沿滤纸边缘移动，移动速度取决于它的电荷，也就是它的酸碱性。英格拉姆又把滤纸旋转 90 度，利用它们溶解度的差异，用普通的层析法进行分离。

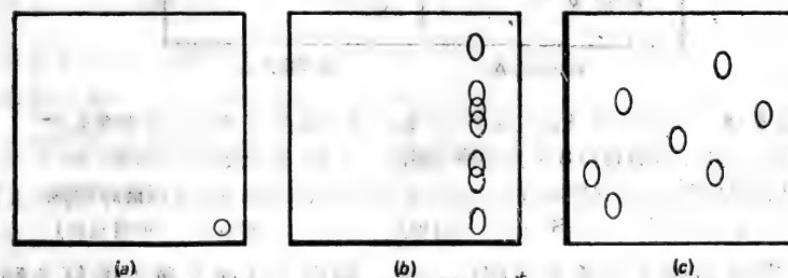


图 5-15 酶解图谱法是把蛋白质片断的复杂混合物分开的技术。a) 把部分分解了的蛋白质溶液滴在大正方形滤纸的一角。b) 蛋白质片断以跟各自的电荷成比例速度在滤纸上移动。c) 使滤纸旋转 90°，再用通常的纸上层析法分析。根据在溶剂里不同的溶解度，片断被分开。

正常的血红蛋白和镰状红细胞的血红蛋白一经酶解图谱法分离，几乎全部斑点都一致。只是正常的血红蛋白图谱有一个斑点没有在镰状红细胞的血红蛋白图谱上出现，取代它的是另一个斑点。从它在位置上的差异来看，正常的斑点比镰状红细胞血红蛋白的斑点更带酸性，正如鲍林所指出的那样。

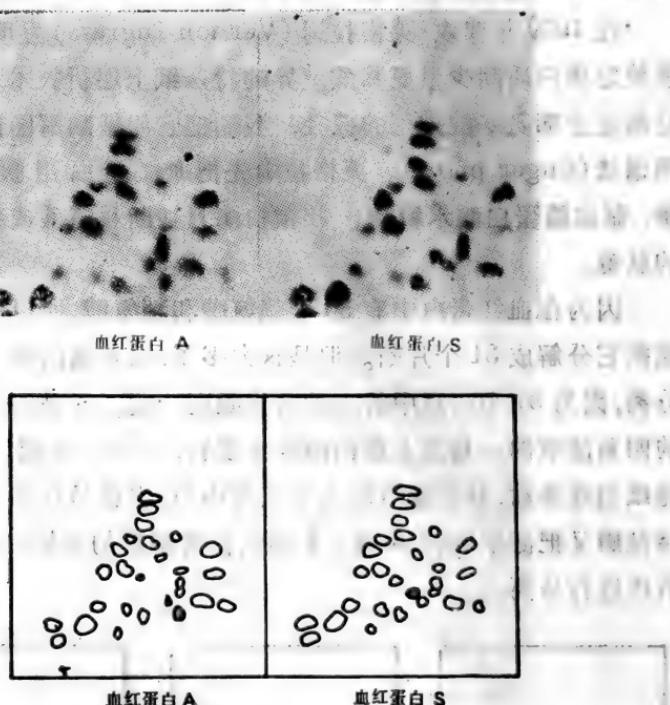


图 5-16 用胰蛋白酶水解正常的血红蛋白(血红蛋白 A)和镰状细胞贫血症的血红蛋白(血红蛋白 S)片断的酶解图谱。各斑点表示蛋白质的片断，它们大部分相同。但是血红蛋白 A 图谱中有一个斑点在血红蛋白 S 图谱的相应位置上没有出现。在 S 图谱上却出现另一个斑点。(感谢弗农·英格拉姆)

英格拉姆采用桑格发明的技术，确定了这两个斑点的氨基酸排列顺序。他发现其中只有一个氨基酸是不同的。那就是属于酸性氨基酸的谷氨酸，在镰状红细胞的血红蛋白里被中性氨基酸的缬氨酸取代。换句话说，得到这种致命疾病镰状细胞性贫血的患者，

只接受一个不同的氨基酸。

血红蛋白 A val. his. leu. thr. pro. glu. glu. lys.
(正常)

血红蛋白 S val. his. leu. thr. pro. val. glu. lys.
(镰状红细胞)

英格拉姆还研究了另一种遗传性贫血的患者的血红蛋白，知道同样的谷氨酸被赖氨酸取代。当然在血红蛋白分子中未必只有这个氨基酸才能取代。现在已分析了 100 种左右的异常血红蛋白，多数情况表明氨基酸的取代是可能的。

5·4·6 氨基酸取代

已经发现异常的血红蛋白中的氨基酸取代现象，但是氨基酸取代不是无限制地发生的。很好地研究一下各种氨基酸，发现氨基酸都有羧基和氨基。这两个反应基团的结合，形成肽键，把相邻的氨基酸连结在一起。蛋白质是肽键连结成的链，这里连结有各种氨基酸残基。残基就是除去肽键的氨基酸部份。

谷氨酸和天冬氨酸这两种氨基酸，是有另一个羧基的酸性残基。这些氨基酸使蛋白质变成酸性。具有碱性残基的氨基酸也有几种，而大部份氨基酸是中性的。在蛋白质的 20 种氨基酸中有 9 种有水溶性的残基，这些残基的存在使蛋白质易溶于水。这 9 种氨基酸有的有酸性残基，有的有碱性残基。还有没有这两种残基的氨基酸。这 9 种氨基酸如图 5-1 的第 4 和第 5 行所示。带有非水溶性残基的氨基酸有 11 种，通常是由碳和氢组成的烃。这些氨基酸的结构见图 5-1 的前 3 行。蛋白质有了这些残基就很难溶于水。

在异常血红蛋白中发现的约 100 种氨基酸取代现象，都跟水溶性氨基酸有关。为什么大部份异常血红蛋白不被非水溶性的氨基酸取代呢？那是因为这些异常血红蛋白的机能非常差，不能搬运氧气。

人们迄今还不太清楚蛋白质中非水溶性残基的意义。包括血红蛋白在内的几种蛋白质的三维结构已经知道了。这些蛋白质折叠链所以占有正确的位置，大部份就是由于非水溶性残基相互作用的结果。因此，这些残基被其他残基取代以后，蛋白质分子的形状就崩溃了。

5.5 蛋白质的三维结构

无论用哪种显微镜都看不到弯弯曲曲的蛋白质链。那么怎样才能确定蛋白质的三维结构呢？

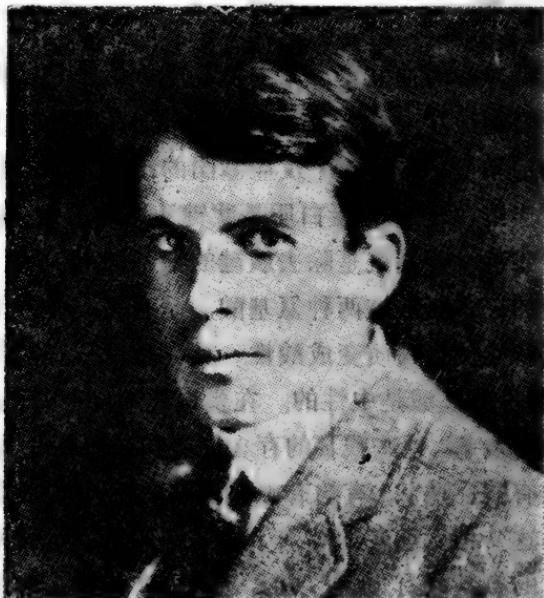


图 5-17 1915 年劳伦斯·布拉格爵士在 25 岁时，由于在晶体结构的 X 射线分析上的研究，跟他的父亲亨利·布拉格爵士一起得到诺贝尔物理学奖。劳·布拉格在年青时创立的 X 射线结晶学使矿物学、金属学和化学，特别是分子生物学等学科取得革命性的进展。劳·布拉格死在 1971 年，终年 81 岁。（感谢诺贝尔财团）

本世纪初，物理学家马克斯·冯·劳厄 (Max von Laue, 1879~1960) 发现 X 射线通过晶体时产生的衍射现象。这个发现证明，

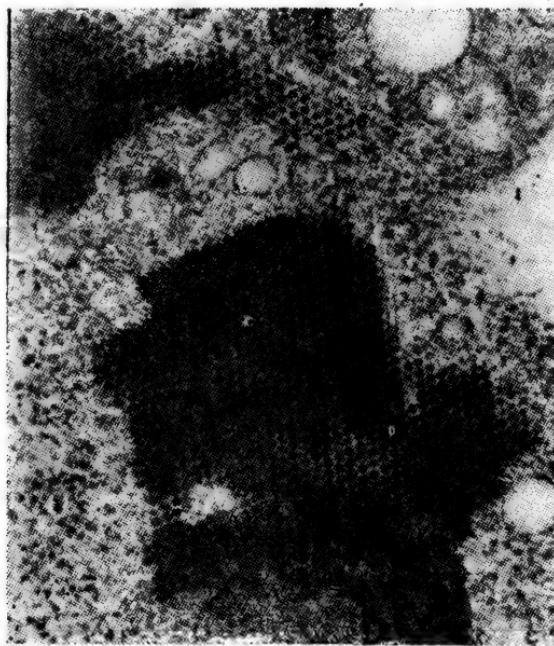


图 5-18 在晶体里原子的有规则反复排列的图案。

本图是感染细胞内的脊髓灰质炎病毒(Polis virus)的晶体。(据 S. Dales et al., *Virology* 26: 379(1965年), 感谢 Samuel Dales)

X 射线极近似于光。这是一个重大的发现。1914 年劳厄因此得到诺贝尔物理奖。后来劳·布拉格爵士(Sir Lawrence Bragg, 1890~1971)和他的父亲亨利·布拉格爵士(Sir Henry Bragg, 1862~1942)不仅查明 X 射线衍射是 X 射线的性质, 而且指出它是研究晶体结构的有力手段。他们的工作开创了 X 射线结晶学这门学科。分子的三维构造可以由这门学科来决定。

5·5·1 用 X 射线晶体分析法决定结构

要用 X 射线晶体分析来决定一种物质的结构, 必须得到这种物质的晶体。在晶体中, 原子是三维地有规则地反复排列的。例如, 在极简单的氯化钠晶体中, 每个钠离子被 6 个氯离子包围着, 上面一个, 下面一个, 左面一个, 右面一个, 另一个在前面, 最后一个在后面。从氯离子来看也是这样, 每个氯离子被 6 个钠离子包

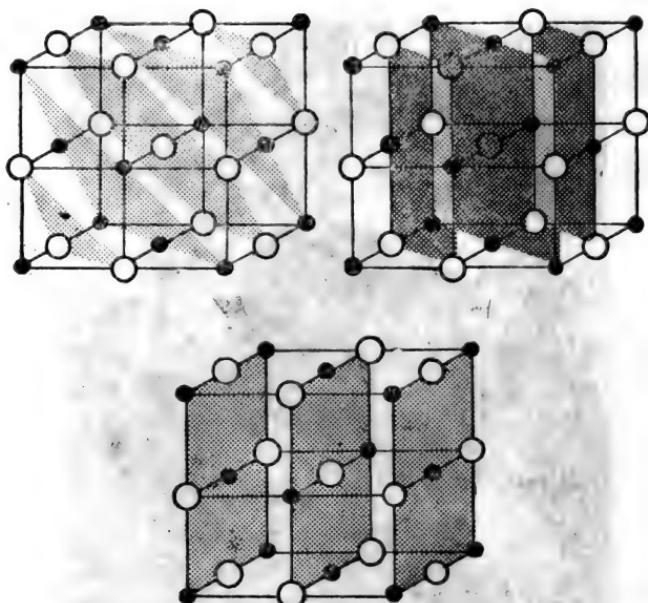


图 5-19 氯化钠晶体里原子的排列方法。原子在各个平行面上反复出现。本图表示三种排列方式，即三种平行面。

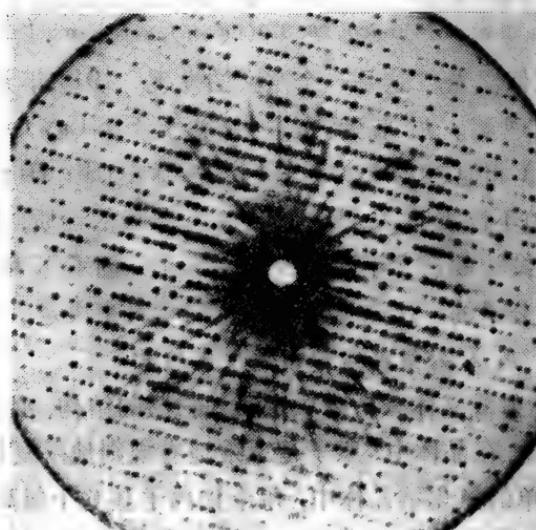


图 5-20 X 射线通过蛋白质——肌红蛋白结晶体时形成的斑点图案。(感谢约翰·肯德鲁)

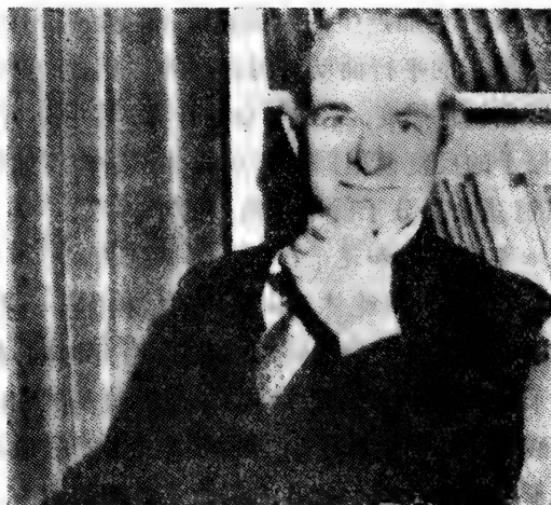


图 5-21 林努斯·鲍林(1901~)不仅在化学领域内作出了卓越的贡献，而且一贯就社会的科学问题直率地阐述大胆的意见。例如，放射性灰尘的危险性，正是通过他的努力才大大引起了人们的重视。在 1954 年，鲍林由于在化学键研究上的功绩得到诺贝尔化学奖，在 1962 年又得到诺贝尔和平奖。(感谢诺贝尔财团)

围着。

从上下、斜面或前后的任何一个方向去看氯化钠晶体，都能看到钠离子是按照一定的距离反复有序地存在着。这种事实，在晶体里不论分子怎样复杂，排列怎样复杂，各个原子都是如此的。从一定的方向去看，各个原子总是以一定的间隔反复地排列着。在晶体中，原子排列在一个个的平行面上。平行面有多种，而在氯化钠晶体中有三种可能的安排，就是图 5-19 那样的三种平行面组。

当 X 射线通过晶体时，这些平行面起放在不同角度的镜子的作用，把 X 射线反射到不同方向去。因此，把胶卷放在晶体的后侧，能看

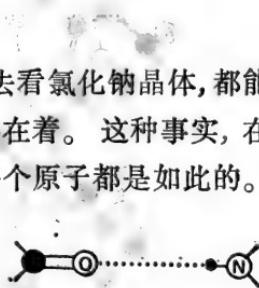


图 5-22 氢键是指带弱阳电荷的氢(象跟氮原子结合的氢)跟带弱阴电荷的氧原子之间形成的键。氢键是较弱的键，因此要切断它只要通常切断共价键平均能量的 $1/10$ 就够了。

到 X 射线束直接照射而产生的中央亮点，在它的周围出现许多小黑点。这是被原子的平行面反射而得到的。因此，测定各个斑点的位置和强度也就是黑度，经过复杂的计算，运用分析判断，就能知道晶体里原子的反复模型即晶体里的分子结构。如果说氯化钠分子是简单的，蛋白质分子就不是简单的了。

5·5·2 α 螺旋构造和逆平行折迭片状结构

在 1951 年，林努斯·鲍林对蛋白质的结构作了一些预言。这是他和加利福尼亚工科大学的同事们花了 15 年时间，根据下列研究成果提出来的，他们用 X 射线结晶学研究氨基酸和由肽键连结的两个氨基酸那样的简单分子。鲍林提出的结构，取决于一个肽键上的氧原子跟其他肽键上氨基的氢原子之间的引力。

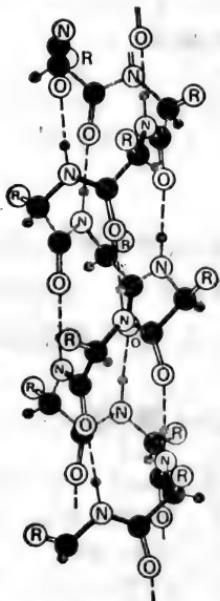


图 5-23 林努斯·鲍林提出的 α 螺旋结构的模型。蛋白质链依靠用虚线表示的氢键牢固地互相缠在一起。(请注意，这里没有标出氨基酸残基，只用标有 R 的圆圈表示这些残基。)



图 5-24 蛋白质分子是由线圈状卷曲的 α 螺旋结构组成的，它再互相缠绕而形成超螺旋。中心的 α 螺旋结构由 6 条超螺旋分子包围着，其中每一条又由 2 条 α 螺旋互相缠绕而成。

这种引力叫做氢键。氢键的结合力比离子键、共价键弱得多。但是根据鲍林的计算，很多氢键相互加强，足以使有些结构保持稳定。其中之一是一圈一圈卷曲的结构，叫做 α 螺旋结构。

α 螺旋结构学说提出以后不久，人们根据X射线晶体分析知道，毛发里的角蛋白是圈状的，具有鲍林预料的 α 螺旋结构。鲍林和英国剑桥大学弗朗西斯·克里克(Francis Crick)两人认为，毛发有更卷曲的超螺旋结构。在它的中央是 α 螺旋，周围由6条超螺旋包围着。每条超螺旋又由两条 α 螺旋互相盘绕组成。这样就形成蛋白质的绳。细菌在水里游动时用的鞭毛，也就是长的“尾巴”，更是超螺旋，说它是由7根细丝组成的螺旋比较合适。

酶那样的圆球形蛋白质的氨基酸链，只有部份呈螺旋形。例如， α -糜蛋白酶只在C链的C末端的一个地方形成 α 螺旋[图5-4的CO₂(C)]。

鲍林认为氢键不仅使 α 螺旋稳定，而且把不同的肽链或同链的不同部位连接起来。用氢键使蛋白质链相互保持平行的结构，叫做反平行折叠

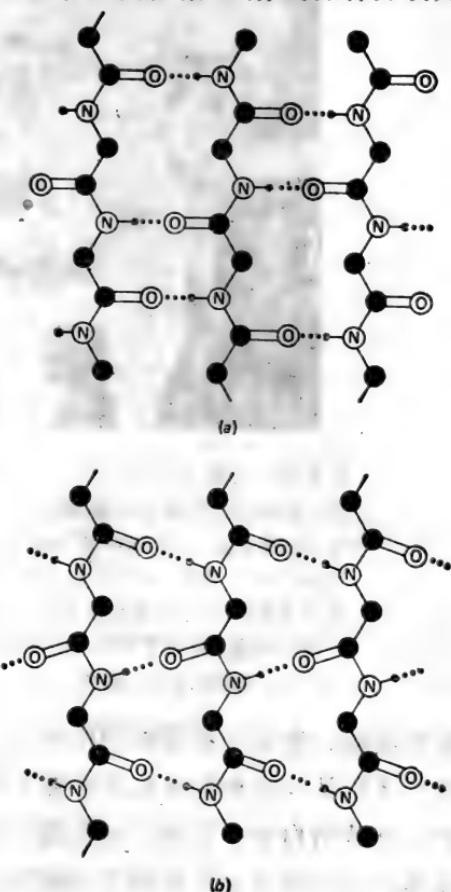


图5-25 这两种蛋白质结构跟 α 螺旋结构一样是由鲍林提出的。它们依靠氨基的氢和肽键氧间的氢键保持，使蛋白质链平行地排列。结构(a)叫做反平行折叠层状结构，结构(b)叫做平行折叠层状结构。



图 5-26 约翰·肯德鲁(1917~)是英国的 X 射线结晶学家。他首先解明肌红蛋白的三维结构。这项工作是由分析通过肌红蛋白和经过化学修饰了的肌红蛋白晶体的 X 射线生成的斑点而取得成功的。分析了几万个衍射斑点, 使用了当时最好的电子计算机, 终于把肌红蛋白分子的大约 2600 个原子的一个空间位置确定了下来, 完成了肌红蛋白结构的详细模型。

(感谢英国剑桥大学的 Medical Research Council)

层状结构。遗憾的是这种结构当时并未引起蛋白质化学家们的重视。他们认为这种构造仅仅存在于两、三种纤维状蛋白质中, 最一般的球状蛋白质中没有。这是蛋白质化学家的错误。现在很多球状蛋白质的肽链在什么地方呈螺旋, 什么地方是折叠的, 已经全部搞清了。看来反平行折叠层状结构和 α 融旋差不多是同样存在的。这两种结构有各自不同的机能。 α 融旋结构加固蛋白质链的某些部位, 而反平行折叠层状结构使一条肽链中的不同部分连结起来。此外还发现以前曾预料到的这些平行结构和螺旋结构的变形。它们都起维持蛋白质的三维结构的作用。

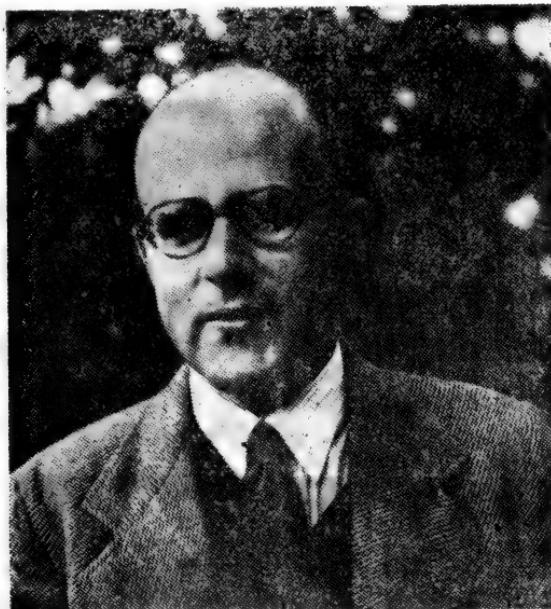


图 5-27 马克斯·佩鲁茨(1914~)是用 X 射线结晶学研究蛋白质维级结构的先驱者。他在 1968 年完成了对血红蛋白三级结构的研究。为了表彰佩鲁茨和肯德鲁在开辟精确探明蛋白质机能道路上的伟大业绩,在 1962 年授予他们诺贝尔化学奖。(感谢英国剑桥大学的 Medical Research Council)

根据 α 螺旋结构和反平行折叠层状结构的论点。鲍林为阐明蛋白质的三维结构的未知问题迈出了最早的一大步。但是,用鲍林的 X 射线晶体分析方法还不足以解决球状蛋白质的结构问题。因此有必要开拓蛋白质化学的新技术和 X 射线晶体分析的新技术。在这方面英国剑桥大学的马克斯·佩鲁茨(Max Perutz)和约翰·肯德鲁(John Kendrew)建立了卓越的功勋。他们分别首先决定血红蛋白和肌红蛋白的立体结构。

5.5.3 球状蛋白质的结构

直到 1957 年,人们对蛋白质的大致形状才有初步的认识。首先弄清的是肌肉内贮藏氧气的蛋白质肌红蛋白(myoglobin)。从事研究肌红蛋白的约翰·肯德鲁是最初看到蛋白质结构的人。那

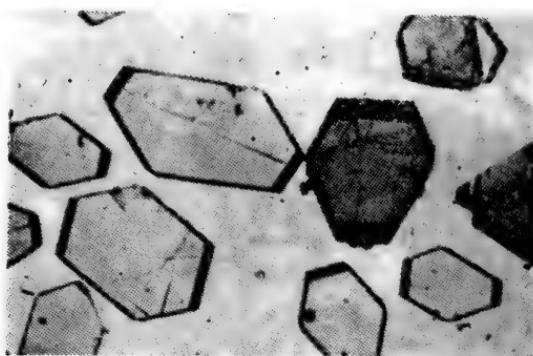


图 5-28 肌红蛋白的晶体。它是研究蛋白质立体结构的出发点。(感谢约翰·肯德鲁)



图 5-29 肌红蛋白分子的初期模型。可以看出蛋白质链扭曲着,但是每个氨基酸的位置和其他的详细部分还不清楚。模型中的深色部分是血红素分子,在它的中央是铁原子。旁边的两个圆球是氧分子,它在跟铁原子结合。(发亮的球是结合在肌红蛋白中的重金属原子,它在结构分析上是很有必要的。)(感谢约翰·肯德鲁)

是一种时而扭曲,时而伸直,时而又折叠、反复折叠而成的形象。当

时他的X射线结晶学数据还不够充分，所以肯德鲁还弄不清肌红蛋白在什么地方卷曲成 α 螺旋结构。但是他查明，跟氧结合的含铁的叫血红素的小分子，包围在肌红蛋白的复杂结构中。

至1961年，肯德鲁已能确定几乎所有2600个肌红蛋白原子的各个位置。在1968年，用X射线结晶学研究蛋白质结构的先驱者马克斯·佩鲁茨经过30年研究以后，终于完全弄明白了血红蛋白的结构。它是比肌红蛋白大四倍的大分子。这种研究相应地困难要大几倍。

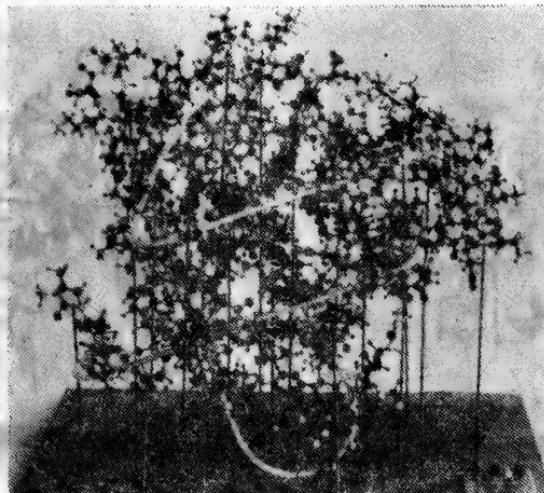


图 5-30 肌红蛋白分子的精细结构模型。(感谢约翰·肯德鲁)

血红蛋白和肌红蛋白都能跟氧结合，它们有相似的作用。两者在化学上也有类似点，都有含铁的血红素分子。可是肌红蛋白由1条蛋白质链组成，而血红蛋白由4条蛋白质链组成，其中的2条跟另外2条有些不同。血红蛋白的两种链的每一条链，从大小来说，都很象肌红蛋白分子，每条都带有血红素分子，能够跟1分子氧结合。血红蛋白和肌红蛋白两种蛋白质的链，氨基酸排列顺序及其三级结构也都相似。

劳·布拉格爵士在1964年曾说过下面的话：“究竟到什么时候

能在哪一个研究室里，就目前所取得的肌红蛋白的正确认识，制造出蛋白质的分子模型来。这是我所盼望的乐事。以我想，这大概需要 5 年到 10 年。”两年以后，布拉格正好就在自己的研究室里以同样的精确度阐明了溶菌酶的结构。溶菌酶存在于眼泪、卵白和各种组织中，它能水解组成细胞壁的物质，溶化多种细菌。

以后，蛋白质结构的研究继续以惊人的速度取得进展。现在查明全部氨基酸的排列顺序和氨基酸链的卷曲情况的蛋白质种类，已经有十几种。因此已经了解一些蛋白质结构的规律。

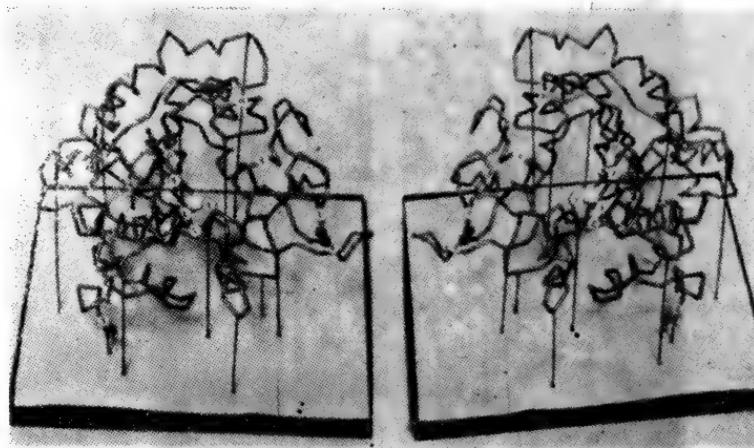


图 5-31 蛋白酶——羧肽酶的蛋白质链(一个一个短棒表示氨基酸)。在羧肽酶的活性中心有一个锌原子，在模型中用白色圆球表示。二硫键用两个黑球表示。现在制作种立体图形很普遍，它是用电子计算机计算出的。(据 J. A. Hartsuck and W. N. Lipscomb, *Carboxypeptidase A*, "The Enzymes", vol. 3, 3d ed., 1971, Academic, New York; 感谢 W. N. Lipscomb) 这张照片的看法，请参照第 75 页图 3-25。

(1) 蛋白质是挤得满满的分子

蛋白质是挤得满满的分子。下图所示的模型只表示蛋白质的骨架，即肽键链的弯弯曲曲的状态，省略了从骨架上伸展出来的氨基酸残基。如果把它们也画进去，全部空间就会填满，什么也看不清了。因此，蛋白质近似于固体，它的内部没有空隙。甚至水分子

也显得太大而进不去。

(2) 蛋白质的内部是干燥的

蛋白质结构的第二个特点是它的内部只含疏水性氨基酸，也就是说蛋白质内部对水是不溶性的。为什么呢？弯弯曲曲的蛋白链的位置，不是由水溶性氨基酸残基间的强的离子相互作用维持的。三级结构由两种力巧妙地维持着。一是靠在相互分离处的肽键上的氧跟氮原子之间形成的氢键，它维持 α 螺旋结构和鲍林提出的反平行折叠层状结构或它的变构。保持蛋白链形状的另一种力是在疏水氨基酸之间形成的很多弱相互作用。这些力类似形成油滴的内聚力。球状蛋白质也可以看作是油滴那样的东西。

蛋白质分子的内部是疏水的，因此它在水溶液里也不沾水而内部保持干燥。这种特性对有些蛋白质特别合适。例如血红蛋白的铁原子因为埋藏在防水的蛋白质内部，所以能经常处于适宜跟氧结合的状态。至少一种酶即溶菌酶，为了起催化作用，必须是干燥的。

(3) 蛋白质的外侧是湿的

油滴不溶于水。但是蛋白质却能溶于水。这是为什么呢？因为水溶性氨基酸把不溶于水的中心部包围住了。这是蛋白质的另一个特性。水溶性氨基酸在蛋白质分子的外侧，就是在分子的表面。

变性的蛋白质象加了热的卵清蛋白那样不溶于水，理由应该已经明白。前面讲过，变性的蛋白质没有正常的三级结构，就象煮熟了的面条那样。这样，隐藏在内侧的疏水性的氨基酸残基的显露，使蛋白质难溶于水。

内部干燥粘合，外侧潮湿而易溶于水。这也许是所有球状蛋白质的特性。可是蛋白质应该有各种特有的机能。即使它们的一般构造相同，也有可能存在各种差异。例如，在血红蛋白分子的内部有2个水溶性氨基酸残基，有支持含铁的血红素分子的特殊作

用。在肌红蛋白分子里也有同样作用的 2 个氨基酸。有些酶的内侧也有 1 个或 2 个水溶性氨基酸，起特殊的催化作用或构造上的作用。

(4) 同类蛋白质有粘合现象

表面的氨基酸的作用，就血红蛋白来说已经知道了。其中有些氨基酸使血红蛋白变成水溶性，其他氨基酸有别的功能。血红蛋白由 4 条链组成，一个一个分子呈球状叠起来，而必须粘合在一起。粘合是靠表面的相互作用。也就是靠同链间的水溶性残基的相互作用和异链间的疏水残基的相互作用。

已知大约有 100 种异常的血红蛋白。其中有的是由于使蛋白质变成可溶的表面的水溶性氨基酸被别种氨基酸取代而造成的。这种变化通常几乎不影响血红蛋白的机能。相反，链和链之间起粘连作用的氨基酸的取代，跟内部的氨基酸的取代一样，对血红蛋白的功能有重大的影响，常使蛋白质分子失活。

多数蛋白质的作用依赖于表面的相互作用。蛋白质要恰当地工作，必须由几个折叠的链即亚单位 (subunit) 粘连在一起。血红蛋白就是其中之一。有特别复杂作用的酶也像血红蛋白那样，是由几个亚单位粘合而成的。

蛋白质分子由表面的相互作用，互相粘合，变成大的结构，成为一个功能单位。肌肉的肌原纤维中的细丝，就是由 2 条肌动蛋白分子链互相卷合而成的。在某种病毒里，蛋白质分子以一定的方式粘合成球形或圆筒形结构 (图 5-33)。有时几种酶类粘合，变成有多种功能的亚单位。此外，由于表面的相互作用，酶能在细胞的特定部位工作，被固定在有些细胞构造上。例如，结合在线粒体膜上的 ATP 生成酶群就是一种。蛋白质的表面的相互作用确实很重要；而是什么把同类蛋白质粘合起来，几乎还不十分清楚。

5.5.4 酶是怎样对反应起催化作用的？

酶是怎样起作用的？底物发生反应（例如过氧化氢分解成水和

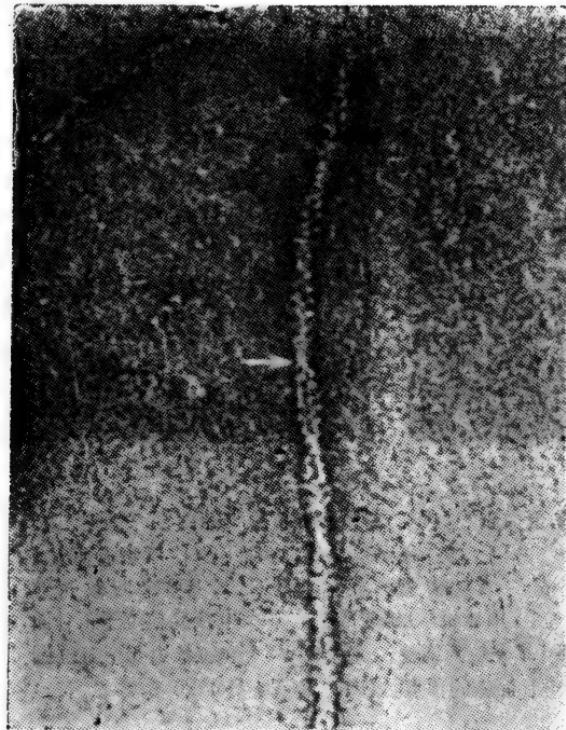


图 5-32 肌肉的肌原纤维细丝是由叫做肌动蛋白的蛋白质相互卷曲而成的。

- (a) 细丝的电子显微镜照片(根据休·埃·赫克斯利和 W. 布朗: *J. Mol. Biol.*, **30**:383(1967 年); 感谢休·埃·赫克斯利)。
 (b) 细丝的分子结构,一个个圆球表示肌动蛋白分子。

氧气),酶(如过氧化氢酶)在催化这种反应时,底物先跟酶的活性部位结合。它们是怎样结合的,酶又是怎样对反应催化的?要知道这些,不仅要了解酶的结构,还必须知道跟底物结合的酶的结构。

酶的活性部位象什么呢?蛋白质一经巧妙地折叠,表面上形成跟底物形状相吻合的凹陷。蛋白质链非常弯曲,因此离开较远的氨基酸也能到凹陷旁边,形成活性部位。例如,核糖核酸酶的第 12 位和第 119 位氨基酸在活性部位上!蛋白质分解酶的糜蛋白酶,它的活性部位上是第 16、57 和第 195 位氨基酸(参阅图 5-4)。

活性部位的氨基酸残基分别有不同的作用。有的有催化作

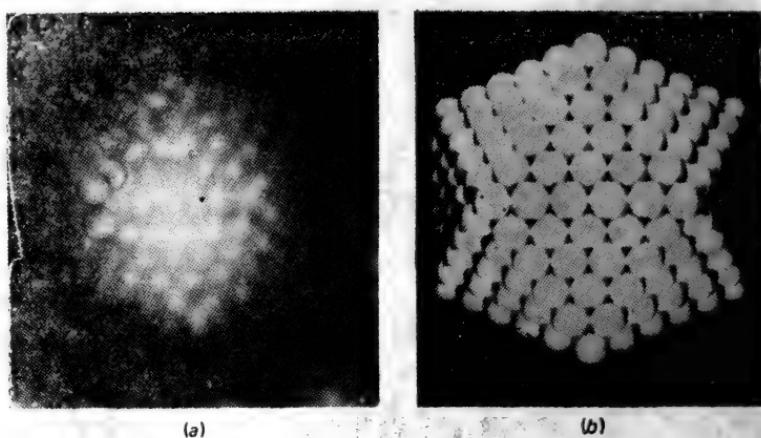


图 5-38 病毒的外面是蛋白质的衣壳，它往往由简单的蛋白质分子组成。
 (a) 腺病毒(adenovirus)的电子显微镜照片，这种病毒引起上呼吸道感染。
 (b) 腺病毒蛋白质衣壳的结构模型。这种病毒是由 252 个叫做壳粒(capsomere)的亚单位(图上用球表示)组成的。其中 240 个壳粒位于正廿面体的面和棱上，每个由 6 个壳粒围绕着。余下的 12 个壳粒各由 5 个壳粒围绕着，位于廿面体的顶点。(感谢 R. H. Horne)

用，有的对底物有相容性，依靠它的化学性质吸引底物并定位于适当的场所。水解酶的溶菌酶，它的第 62 位、63 位、108 位氨基酸起跟底物结合的作用。它的第 35 位和第 52 位氨基酸催化水解反应。

活性部位的形状不完全跟底物的形状相适合。有时它能使底物变形，就是改变底物正常的三维结构，使新的形态更容易引起化学变化。此外，蛋白质跟底物结合后也变形了。血红蛋白(虽然它不是起催化作用的酶，但在某种意义上也起酶一样的作用)在 4 个亚单位中的一个跟氧结合以后就变形，这样，其他 3 个亚单位就更容易跟氧结合。血红蛋白因此对微量的氧浓度变化也能很敏感地作出反应。

水解酶——溶菌酶至少是由于部份蛋白质发生变形而起催化作用的。底物一到活性部位，酶就稍微变形，成为闭口状态，让底物

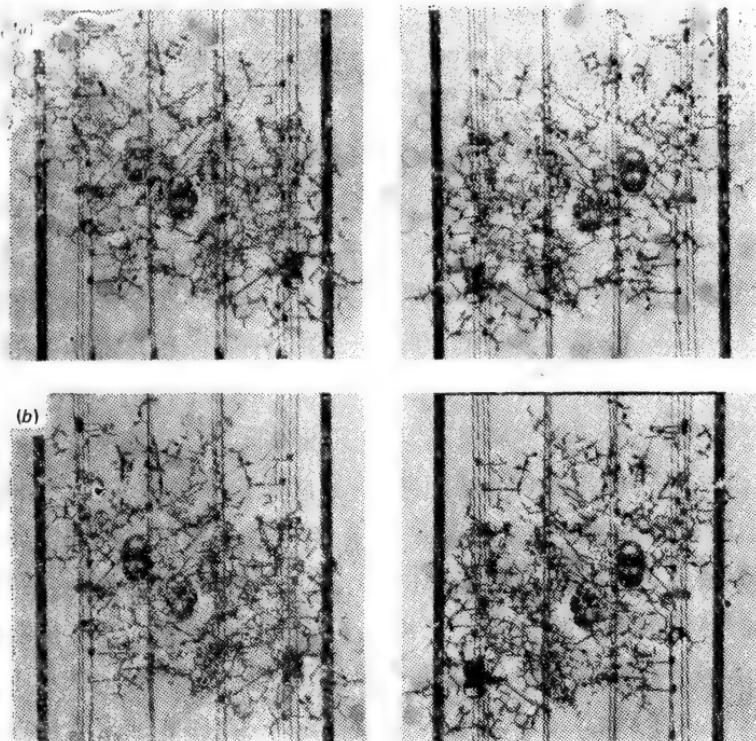


图 5-34 溶菌酶是蛋白和眼泪中含有的酶, 它能溶解多种细菌。那是因为细菌的细胞壁成分被水解的缘故。细胞壁的成份是多糖, 多糖是糖分子的聚合物。(a) 溶菌酶分子的模型。活性部位位于空间结构的深裂缝中。这个裂缝似乎能巧妙地让多糖嵌入。沿着裂缝的氨基酸中有三个色氨酸残基(即相当于蛋白质链中的第 62、63 和第 108 位氨基酸), 它们跟底物结合。这里还有两个酸性氨基酸残基, 它们是第 35 位的谷氨酸和第 52 位的天冬氨酸, 有催化水解的作用(它们的羧基在模型中被夸张地放大了)。(b) 底物在活性部位裂缝中结合的溶菌酶模式图。这个裂缝正好被 6 个连接着的糖分子嵌入, 模型中用 A、B、C、D、E、F 表示。连接 D 和 E 糖的键正在被酶水解而切断。

(感谢 D. C. Phillips)本图的看法参照第 75 页图 3-25。

分子进入。这时两个酸性氨基酸残基的位置非常接近, 形成接受水解的结合而催化水解。溶菌酶的水解反应, 类似于化学家通常加入用作水解催化剂的酸的技术(例如桑格做的胰岛素的酸水解的例)的特殊容器。化学家为了使溶液充分酸化, 一定要加进无数酸分子, 在这一点上是不同的。酶蛋白只靠两个酸性氨基酸残基, 就

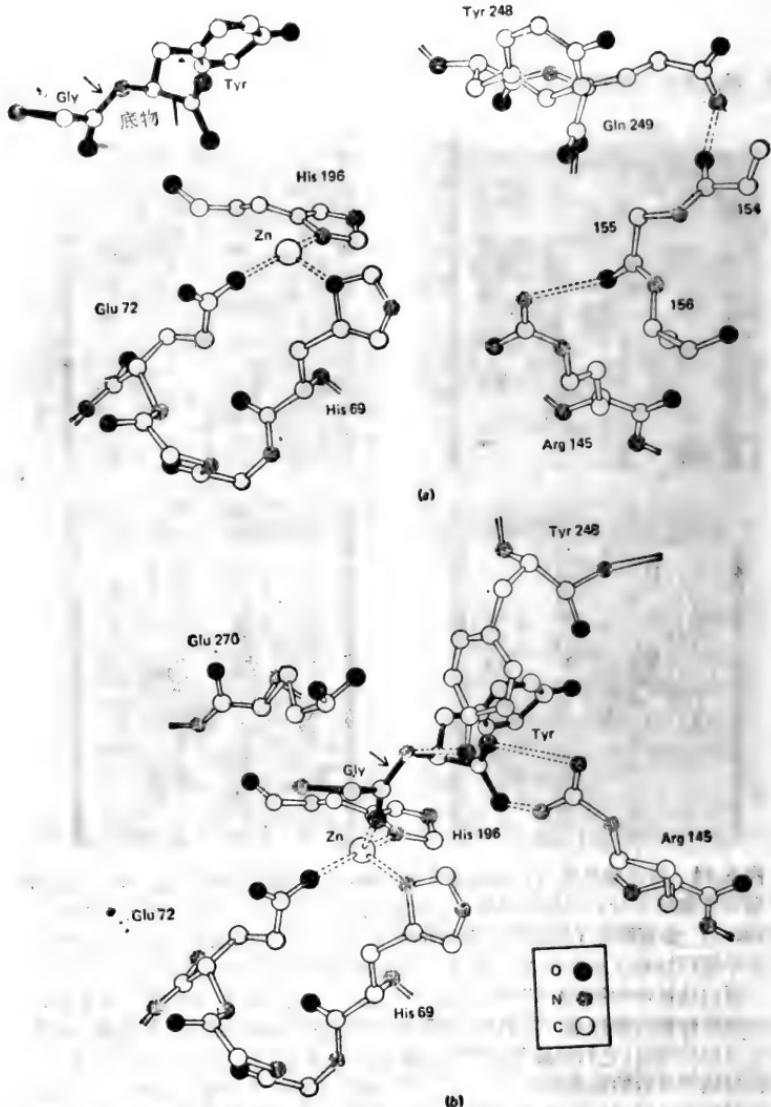


图 5-35 羧肽酶 A 的活性部位。这种酶水解蛋白质的 C 末端的肽键，使 C 末端氨基游离。(a) 羧肽酶的活性部位含有锌原子(Zn)。它靠蛋白质中三个氨基酸，即第 69 位组氨酸(his 69)，第 72 位谷氨酸(glu 72)和第 196 位组氨酸(his 196)保持着。图中没有表示锌原子跟一分子水结合。第 145 位精氨酸(Arg)的碱性氮原子跟第 155 位、156 位氨基酸之间的肽键中的氧原子形成氢键。请注意，第 248 位酪氨酸(tyr 248)的环状结构向上方倾斜。(羧肽酶的全部结构见图 5-31。)左上方有底物(用涂黑键来表示)。底物是两个氨基酸甘氨酸(gly)和酪氨酸由肽键联接起来的。(b) 当底物进入羧肽酶的活性部位后，联接甘氨酸和酪氨酸的肽键(用箭头表示)被水解。锌原子跟这个肽键的氧原子结合(跟结合在锌原子上的水分子相置换)。第 248 位酪氨酸环向下降曲。它的羟基跟肽键的氮原子形成氢键。因此锌原子和羟基就是实际上的催化剂。两个碱性氮原子，也许是 145 位精氨酸，跟底物的酪氨酸残基中的酸性羧基结合。因此，只有具有游离羧基的 C 末端氨基酸才在活性部位上结合。(根据 D. M. Blow and T. A. Steitz, *Ann. Rev. Biochem.*, 1970; 63, 感谢 D. M. Blow)

能使物质发生水解，而且能在中性溶液里起反应。酶之所以这样高明，是由于把酸性氨基酸包裹在蛋白质分子的干燥而微小的反应环境中的缘故。

其他酶也是这样。溶菌酶的催化效率是化学家们用任何方法都办不到的。底物中含有许多能被水解的键和在酸性溶液里理应水解的键。可是酶只选择其中一个键水解。所以有这种可能，是因为变形的酶把底物分子包住并进行封闭时，两个酸性残基刚好跟许多可能水解的键中只有一个键处在最佳位置上。

5.5.5 很多剩余问题

结合在酶的活性部位的底物是不是都变形的呢？跟底物结合的酶，是不是也全部变形的呢？这些问题至今还没有定论。因为已知结构的酶还是极少数，知道酶-底物复合物结构的更是极少数。如果这些变形是普遍发生的，恐怕酶的特性就是它的高效率也就能够说明了吧。酶的变形使催化异常地加快。但是怎样变形的，谁也不清楚。酶化学家们正期待着能在 10 年之内把这个还没法搞清的酶催化能力的本质搞清楚。

要搞清蛋白质的结构，还要不断努力。因为多数蛋白质太大了，单用现在采用的 X 射线晶体分析的技术还是不够的。例如，抗体的分子量大约是 16 万。但是在已经排除研究蛋白质的大障碍的今天，这个富有魅力的蛋白质的研究，无疑能大大加速。因为目前正在培养生产抗体的纯系细胞，从同一分子中得到均一的抗体。

不论怎样研究蛋白质的三维结构，但是蛋白质在生物体内到底采取什么结构，还什么也不清楚。X 射线结晶学的技术虽然为我们提供了令人惊异的蛋白质结构，但那只是晶体蛋白质的结构。在细胞中蛋白质不是以晶体形式而是呈溶解状态存在的。幸而晶体蛋白质的结构跟溶解的蛋白质的结构并没有什么大的不同。多数的酶都经过非常严格的合格试验，因此即使是晶体的一部分也能进行催化，虽然它们各自的特定反应是缓慢的。

5·6 蛋白质是怎样合成的

细胞里有很多不同的蛋白质，它们有各自独特的氨基酸排列和形状。这些蛋白质到底是怎样合成的呢？

第一步，要弄清氨基酸的合成过程。各种氨基酸是一系列酶促反应的最终生成物。已知合成 20 种氨基酸要有几百个酶促反应。它的合成跟糖、脂肪、色素以及其他的小分子物质的合成基本上没有什么差别。

合成蛋白质的最后一步是蛋白质链的折叠，形成有活性的三维结构。

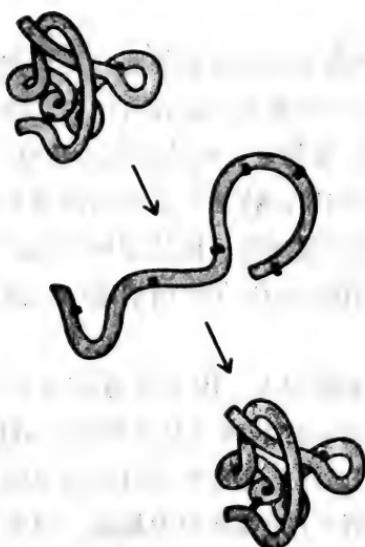


图 5-36 正常蛋白质的三维结构，部分地依靠二硫键维持。当适当物质(尿素和 β -巯基乙醇)存在时，它会象面条那样伸展开来。象这样拉伸出来的链又会自然地形成二硫键，再生正常的折叠结构。

全过程是自动进行的，在试管里也能完成。加入高浓度的盐，蛋白质就变性。有些化学试剂能切断连接蛋白质链成环的二硫键($-S-S-$ 键)。在适当条件下仔细除去这些化学试剂，已延伸成细面条状的蛋白质链再生成二硫键，再次出现三维结构。

虽然可能性很多，但只能形成正确的二硫键。此外，蛋白质链的折叠几乎无限多的可能性中，再现的只是正确的三维结构。这样就会形成完全相同的正常蛋白质。由此再生的酶最严格地

试验也是合格的，就是它有酶的活性。这就证明，蛋白质的结构仅依存于氨基酸的排列顺序。

这里发生一个问题：很多蛋白质的各自特有的氨基酸排列是

怎么决定的呢？譬如有一种蛋白质，它的第 294 位氨基酸是甘氨酸，而接下来的一个氨基酸是组氨酸。那末细胞是怎样知道的呢？决定氨基酸排列的专一性，是蛋白质合成中最重要的一步。

一切细胞有合成蛋白质所必需的信息。子代细胞也知道蛋白质要怎样合成，这种信息无疑是在分裂时传递给子孙的。这种信息的继承是很精确的。具有镰状细胞性贫血的基因的人，只接受有一个错误的信息，就是接受血红蛋白链的第 6 位氨基酸的谷氨酸被缬氨酸取代的信息。合成细胞色素 c 的信息长期地代代相传，所有生物至今几乎没有发生变化。从进化角度看，这种蛋白质十亿年来几乎也是同样的，没有什么变化。

为什么这种情况是可能的呢？蛋白质的氨基酸排列是怎样决定的？还有，细胞分裂时这个信息是怎样从母细胞传递给子细胞的呢？解答这个问题的时候，是从形成生命的化学基础，一个新的研究领域，就是从分子生物学开始的。这是人们研究了一个世纪遗传学的成果。
（德语注释：遗传学）

6 —— 基因的作用

谁生的儿子就象谁。一个跟母亲轮廓相似、五官端正的浅黑

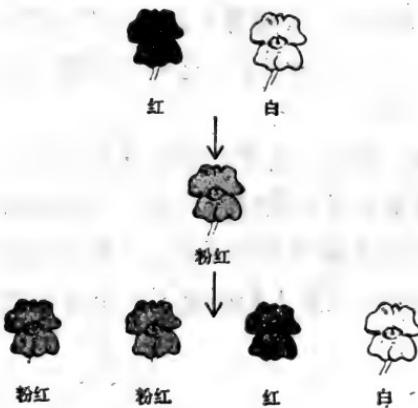


图 6-1 使开红花的金鱼草跟开白花的金鱼草杂交，它们的子代全部开粉红花。让这个子代进行自花授粉，或者使它跟别的开粉红花的金鱼草杂交，得到的子代多半数是开跟亲代相同的粉红花的金鱼草，只有部份是开红花或白花的金鱼草。（得到 McGraw-Hill 社的许可，根据 Paul B. Weisz, "The Science of Biology", 3d ed., McGraw-Hill, New York, 1967 年版改画）

全是无稽的、不规则的或偶然的。孩子混合着父亲的特性和母亲的特性，但这不是单纯的嵌合，在有些特性消失时，相反也会出现新的性状。

实际上，所有的特性，不是从双亲那儿来的，就是从祖父母或

型婴儿，长成一个身材高大、浅黑色的美男子。他象父亲那样聪明伶俐，一上年纪头就秃了，象母亲那样喜爱音乐，有枯草热病。跟双亲一样，他用蓝眼珠看世界。众所周知，孩子象爹娘。从双亲那儿继承财产的人极少，但是几乎谁都继承了双亲的鼻形。

6.1 基因和遗传

遗传学这门学科，在生物学中也是最辉煌的，并享有取得重要成果的荣誉。那是因为它阐明了遗传的机制。乍一看，遗传现象好象完

曾祖父母那儿来的。发现从一代传到一代的，都遵循叫做遗传的基本规律的明确规律。遗传特性的传递方法是怎样讲明的呢？先看一下一种性状的遗传。

6.1.1 遗传学的实验

院子里的金鱼草虽然简单，但是能做有用的实验。把开红花的金鱼草和开白花的金鱼草进行交配，即杂交。它的种子能长成开粉红花的金鱼草。这一点不足为奇，因为红和白混合就变成粉红。

再使开粉红花的和别的开粉红花的交配，或使它自花受粉，它的种子多数开出象亲代的粉红色花，此外还有开红花和白花的金鱼草。出现红与白倒是很奇怪的。红花和白花杂交能开出粉红花，这好比红漆和白漆混一样，但这一次不同于油漆相混而红白分离了。

6.1.2 基因本身不混合

花的颜色的性质看得出是混合的，因为红花和白花进行杂交

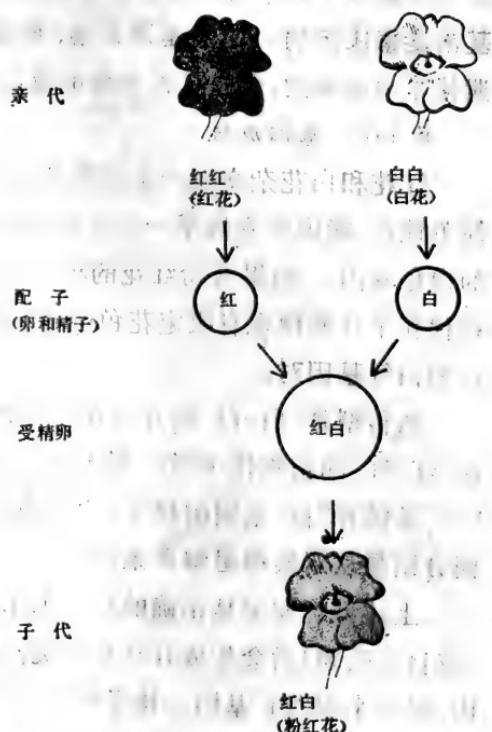


图 6-2 开红花的植物有开红花的两个基因，这里写作“红-红”。开白花的植物有开白花的两个基因，写作“白-白”。它们杂交后得到的子代，分别从亲代得到一个基因，即跟花色有关的一个“红”基因和一个“白”基因，因此得到开粉红花的子代。（得到 McGraw-Hill 社的许可，根据 Paul B. Weisz, “The Science of Biology”, 3d ed., McGraw-Hill, New York, 1967 年版改画）

长出粉红色的子孙。但是，决定花色的遗传因子并不混合。所以在它的部分子孙中会出现纯粹是红色或白色的花。遗传现象是由基因要素决定的。它不是混合物，而是不可分割的单位。这就是遗传学中基本的，也是带根本性的概念。

6·1·3 基因成对

红花和白花杂交而产生开粉红花的植物，接受两方面的影响。简单地说，能说明它继承一方亲本的红色基因，又继承另一方亲本的白色基因。如果开粉红花的植物有关花色的两种基因，它的亲代和子代照理也有决定花色的两种基因，出现白和白、红和红、红和白等基因对。

遗传型是“白-白”的开白花的植物传给子孙的是“白”的基因，而“红-红”的植物传下“红”的基因。所以从这两者产生各有一个“红”基因和“白”基因的种子，开出粉红色的花。成对的一个个基因分别是从双亲那里继承来的。

上述推理如果是正确的话，那末，开粉红花的植物彼此杂交（或自交受粉）后会生成什么种子呢？这种植物的卵，半数有“红”基因，另一半有“白”基因。精子的半数有“红”基因，另一半有“白”基因。“红”的卵子跟“红”的精子受精，产生“红-红”的种子，发育成开红花的植物。“红”的卵子跟“白”的精子受精，产生“红-白”的种子，变成开粉红花的植物。同样，“白”的卵跟“红”的精子受精，也产生“红-白”的种子。“白”的卵跟“白”的精子受精，产生“白-白”的种子，发育成开白花的植物。因此，子代中有 $1/4$ 是“红-红”， $1/2$ 是“红-白”， $1/4$ 是“白-白”，就是 $1/4$ 开红花， $1/2$ 开粉红花， $1/4$ 开白花。

$1/4:1/2:1/4$ ，即 $1:2:1$ 。合子出现在子代中。合子（杂种）是指由遗传性不同的双亲产生的种子（开粉红花的植物是开红花植物和开白花植物的合子）。 $1:2:1$ 的比率的出现，可以假定决定一种植物性质的基因有两个，它们能以相等的几率传给子代。从这个

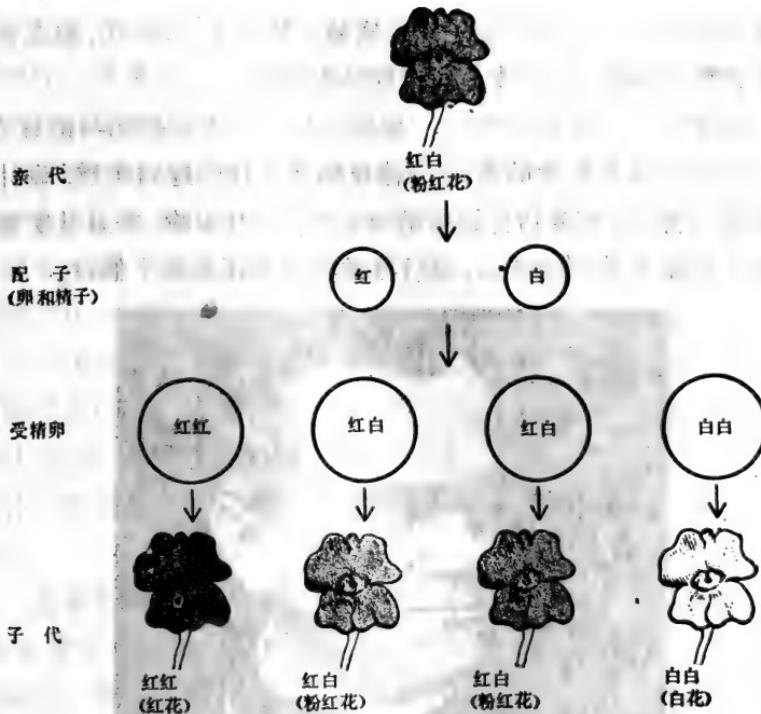


图 6-3 开粉红花的植物具有有关花色的一个“红”基因和一个“白”基因。因此它的配子，即精子和卵的半数继承“红”基因，半数继承“白”基因。让它们彼此杂交或自花授粉，具有“红”基因的卵有一半跟具有“红”基因的精子受精，另一半跟具有“白”基因的精子受精。同样，具有“白”基因的卵也有半数跟“红”基因的精子受精，半数跟“白”基因的精子受精。这样，它的子代出现“红-红”“红-白”“白-白”的基因搭配，开出红色、粉红色和白色的花朵来。红、粉红和白花的比例是 1:2:1。（得到 McGraw-Hill 社的许可，根据 Paul B. Weisz, “The Science of Biology” 3d ed., McGraw-Hill, New York, 1967 年版改画）

假设可以预料实验的结果，而做这种实验。提出这个假定，并且用实验证实的人，是遗传学的创始者格里哥尔·孟德尔 (Gregor Mendel)，那是 100 多年前的事了。

6.2 孟德尔和遗传规律

格里哥尔·孟德尔 (1822~1884) 是奥地利一个僧院的僧侣。

他用庭院里种植的豌豆做了8年实验。终于在1866年，他发表了实验的结果和结论，这才是遗传的基本规律。

孟德尔的功绩是辉煌的。他研究科学的方法是无与伦比的，真不愧是科学工作者的楷模。他正确地抓住问题的实质，设计解答问题的方法，充分估计误差的可能性，做好实验，并且从实验结果推导理论上的可能结论，最后再做实验来证实这个假设。

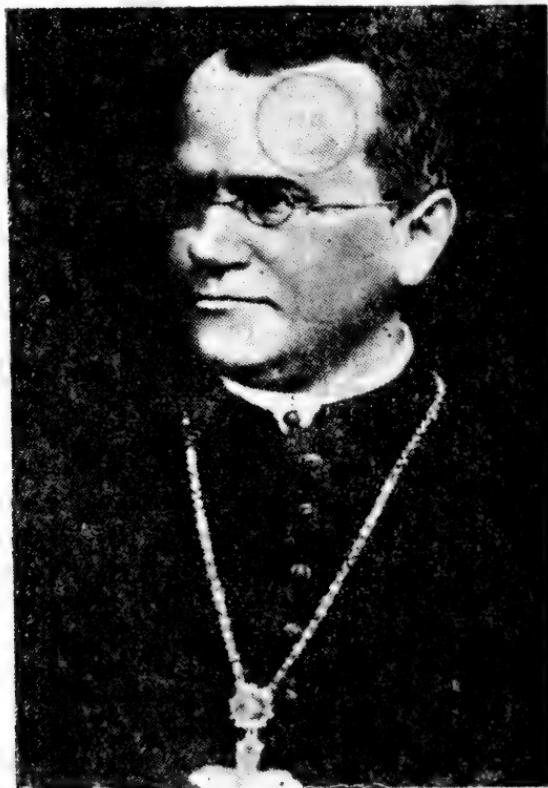


图6-4 格里哥尔·孟德尔(1822~1884)，科学遗传学的奠基者。孟德尔发现遗传状性的传递是现代叫做基因的独立而又不混合在一起的因子。(感谢 Radio Times Hulton Picture Library)

6·2·1 实验计划

孟德尔严密审议问题，因而他的实验目的也就十分清楚。他

寻求的是“支配合子的形成及其发展的一般规律”*。孟德尔完全理解这个规律的意义，那就是为了做到“解决生物进化的历史中具有极其重要意义的问题”。

孟德尔想出什么办法来解决这个问题呢？他先指出：“只要展望这方面所做的工作，不论是谁都会确信下列情况。就是虽然做了很多实验，但是不论哪一个，都不能确定杂种后代可能出现几种不同形状，也没有分类整理每一代出现的性状，弄清它们的统计关系。”这是孟德尔研究的三个基本课题，也只有孟德尔认为这是迫切需要解决的三个课题：找出从合子植物长出的子代的一切可能性状，把每一子代出现的性状加以分类、计数。就是这三个方面。是什么焕发的才智，是什么敏锐的洞察力教给孟德尔计数的必要呢？

孟德尔选择什么植物做实验呢？他说：“要使实验结果绝对正确，必须从一开始就注意选择对这种实验起作用的植物。”主要的危险是，“偶然被外来花粉授粉，就会得出完全错误的结论”。孟德尔选择的是豌豆，因为它能满足所有要求。尤其重要的是，它的花虽然通常是自花授粉的，但又能接受人工的异花授粉。

孟德尔选择怎样的性状进行研究呢？“在各种特性中，有些确实无从区别，它们只有程度上的差异，常常不能下明确的定义。这些特性不能单独用作实验。只有使用植物中能清清楚楚地分辨出来的显著的特性。”例如，株高的非常高，株矮的非常矮，才能便于无差错地进行计数。

孟德尔从34个豌豆品种里选出7种特性做实验。“这7种间的杂交，无论在什么情况下，子代的特性一方面非常象亲本中的一方，另一方面又出现亲本中任一方所没有的特性，即便有，也不

*孟德尔论文发表在 *Verh. Naturf. Ver. in Brunn., Abh., iv* (1865) 上。这里和以后引用部分是从这篇论文的译本 (W. Bateson: *J. R. Hortic. Soc.* 26: 1(1901)) 中选出来的。

表 6-1 人的遗传特征

特征	显性遗传性状	隐性遗传性状
眼的性质	褐色, 淡褐色, 绿色 散光, 远视, 正常 正常 长睫毛 易形成白内障	蓝色, 灰色 正常 近视(少数显性) 红绿色盲(伴性遗传) 短睫毛 正常
鼻	鼻梁高而突出 鼻梁低 鼻尖直 鼻孔阔	鼻梁瘪而直 鼻梁宽 鼻尖圆 鼻孔狭
耳	耳朵能摇动	耳朵粘着
脸部的其他特征	厚唇 正常 下巴有笑窝 面颊有笑窝 颧骨突出 雀斑	薄唇 瘪嘴 下巴无笑窝 面颊无笑窝 正常 正常
发	黑 红以外的颜色 鬈曲毛 波曲毛 秃头(男子) 正常 白色的前发 青年白发 体毛浓 浓眉毛	金色 红毛 波曲毛 直毛 正常 秃头(女子) 正常 正常 正常 正常
手、手指、足趾	食指比无名指长(男子) 第二脚趾比第一脚趾长 拇指常弯曲 惯用右手	食指比无名指长(女子) 第二脚趾比第一脚趾短 正常 惯用左手
其他	黑皮肤 易蛀齿 身材矮小 血型 A、B、AB 易形成静脉瘤 正常 正常 正常 正常 正常	浅色皮肤 正常 身材高大 血型 O 正常 苯丙酮酸尿 易发生精神分裂症 先天性聋哑 易生糖尿病 血友病(伴性遗传) 白化病

注: 基因的表现程度受环境和存在其他基因的影响。由于基因的关系, 不同的个体会出现不同的效果。例如, 有的人笑窝往往只出现在半边脸颊上。

能清楚地觉察出来。……因此在本论文中把能完全或几乎不变地传给子代的特性叫做显性，把那些隐藏了的性状叫做隐性。”例如，杂交子代的植株高，株高对于株矮的特性来说就属于显性。

为什么孟德尔选用的杂交子代的特性总是双亲中一方的，即跟显性亲本相同的特性，而不选双亲的中间特性呢（如粉红花那样）？这是因为后者有个麻烦。所以这么说，是因为它的子代的一部份是有隐性特性的合子植物。要把这种植物跟显示都是显性性质的纯粹显性的植物区别开来，必须进行再一年的栽培。（例如，杂种也好，纯种显性植物也好，植株都高大，但合子的后代会产生植株低矮的子代。）研究显性是绝对有利的。孟德尔总是避免选择识别两个极端的特性和中间类型的特性有困难的困境。

6·2·2 结果和结论

实验的第一阶段是使不同植物交配，产生杂种。以后，孟德尔让杂种彼此交配（自花授粉），培养成杂种第一代。研究这第一代得到什么认识呢？“在这一代里出现显�性状的同时，也出现非常明显的隐性特性。两者出现的频率平均是 3:1。这一代的植物，四个中有三个表现显性的特性，一个表现隐性的特性。”

这个结果能不能用假定子代分别从双亲那儿接受一个决定它的特性的基因来解释呢？下面继续讨论。“显性的特性其实有两种含义，就是亲本的性质和杂种的性质。各种植物到底有哪一种含义，要观察下一代才能明了。如果是亲本的性质，它就能原封不动地传给子代全体。但是如果杂种的性质，就会出现跟第一代相同的情况。”

孟德尔就这样做实验。他看到下列情况：“当第一代表现隐性性状时，它的性状在第二代不再有变化。这个性质能原封不动地在子代中继承。”株矮的植物只生株矮的植物。

“在第一代中显示显性的种类就不同。其中有三分之二的子代呈现显�性状和隐�性状，比是 3:1。这个比例跟杂种子代的比

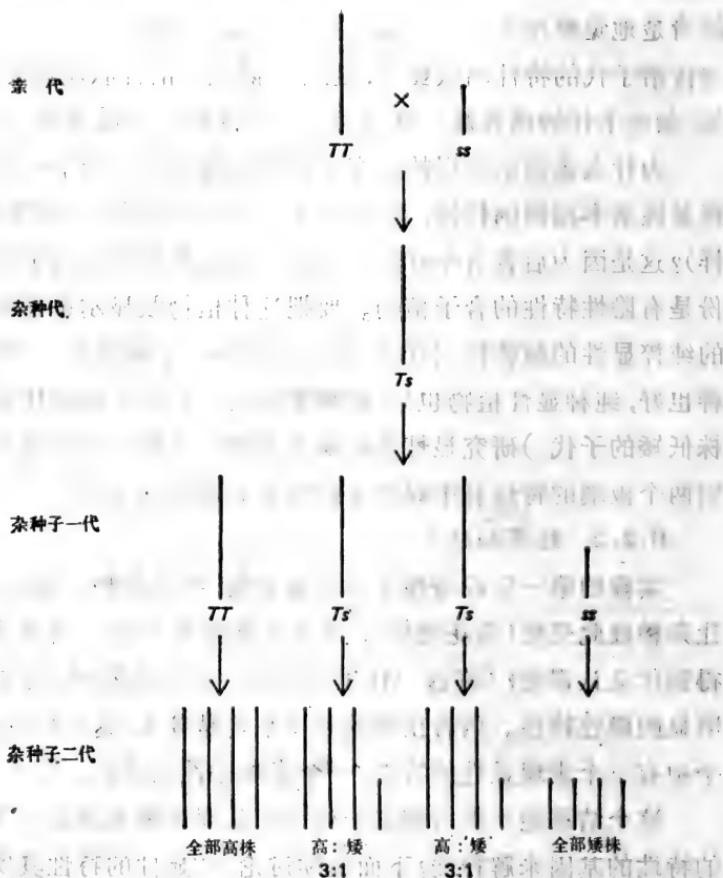


图 6-5 使具有两个显性基因的高株植物 TT 跟具有两个隐性基因的矮株植物 ss 进行杂交, 得到高株的杂种 Ts 。由这个杂种繁殖产生的子代, 高株和矮株植物的比是 3:1。在三个高株植物的子代中, 只有一个能产生全部都呈高株的后代(子二代), 另两个产生四分之一的矮性植株。因此在杂交子代中, TT (高株的纯系)、 Ts (高株的杂系) 和 ss (矮株的纯系) 之间有 1:2:1 的比。

完全相同。余下三分之一的子代全部显示显性性状。”这样, 孟德尔证明, 从杂种生出的第一代, $3/4$ 有显性性状, 实际上 $1/4$ 是纯粹的显性, $1/2$ 是杂种, $1/4$ 是纯粹的隐性。它们的比是 1:2:1。7 对特性都发现有同样的比, 可见它有本质上的意义。

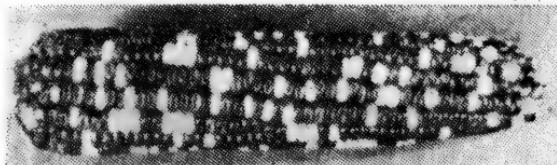


图 6-8 这个玉米棒上的籽粒都是从一个胚发育成的子代。紫色籽粒和黄色籽粒之间的比是3:1。这是令人注目的典型的孟德尔遗传方式的例子。(感谢 CCM General Biological, Inc., "Turtox Collection")

具有两个以上特性的杂种子代又是怎么样呢?孟德尔发现,在杂交子代中会出现包括所有各种相对性状的全部组合。例如,如果亲本植物是有关植株高度和花色的杂种,它们自花授粉的结果会产生下列子代:株高紫花、株矮紫花、株高白花和株矮白花。

“在杂种亲代的子房里产生等于可能的组合型^{*}数目的卵细胞,并且在花药里产生同样数目种类的花粉细胞,这个结论在理论上也是正确的。同时,假定在杂种子代中各种卵细胞和花粉细胞的数目又是平均相同的话,那末这种假定就可以说明每一代将产生什么样的杂种子代,并作出理论上的证明。”

孟德尔做了多次实验,他由数学分析证明下列事实:遗传现象现代叫做基因,是由不能混合而不能分割的一对因子所引起的,遗传是从父母双方均等地继承而来的,各个卵子和各个精子以相同的几率接受成对基因中的一个,决定各种特性的遗传因子能相互重组,产生所有的可能组合。

跟孟德尔同时代的人们,不能理解他的数学理论,更没有能认识他的结论的重要性。因此,他发表的论文虽然在世界主要的图书馆中都能见到,但仍被遗忘达35年之久。直到1900年,由于三位象孟德尔那样的植物学家分别独立地得到相同的结果,才研究孟德尔过去的论文,重新发现他的功绩。孟德尔著名于世,已经是

* 就是基因组合的可能性。

他死后 16 年的事情了。

6·3 染色体, 基因, 遗传

19 世纪末, 在细胞核里找到了能用色素染色的小构造, 取名为染色体。用好的显微镜观察, 知道染色体呈棒状, 长度不等, 有的还有弯曲。而且发现以染色体为主的重要现象。

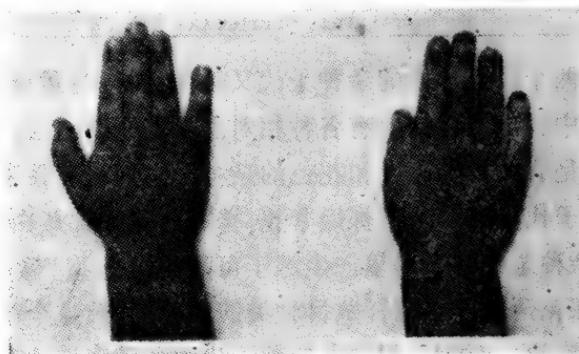


图 6-7 从两张儿童手掌的照片看到, 食指有的比无名指长(右图), 有的比无名指短。食指长的在男人中是显性, 在女人中是隐性。

在细胞分裂前, 细胞核内呈丝状而分散的染色体, 凝集成有特点的棒状物。以后各条染色体分裂成同样长的两个染色体。接着细胞里产生结构, 两个染色体分别被拉向细胞的两极。通过细胞分裂, 细胞质分成几乎相等的两份。在这个巧妙的机构中, 母细胞要正确地复制各个子细胞, 染色体的作用是非常重要的。

生殖细胞, 就是卵和精子, 要经过两次特殊的细胞分裂才形成。在第二次细胞分裂时, 染色体并不分裂。因此生殖细胞所含有的染色体只有肝脏、脾脏、神经细胞等所含染色体数的一半。也就是说, 体细胞里的染色体是成对的。在生殖细胞里只含成对染色体中的一个。当然, 卵一旦由精子受精, 双方的核合成一个, 染色体又变成成对的了。受精卵及随之所有体细胞的染色体的一半来

自母亲,一半来自父亲。

生物的物种特性跟染色体的数目和形状密切相关。在本世纪初虽然就知道这一点,但是不清楚它的真正含义。

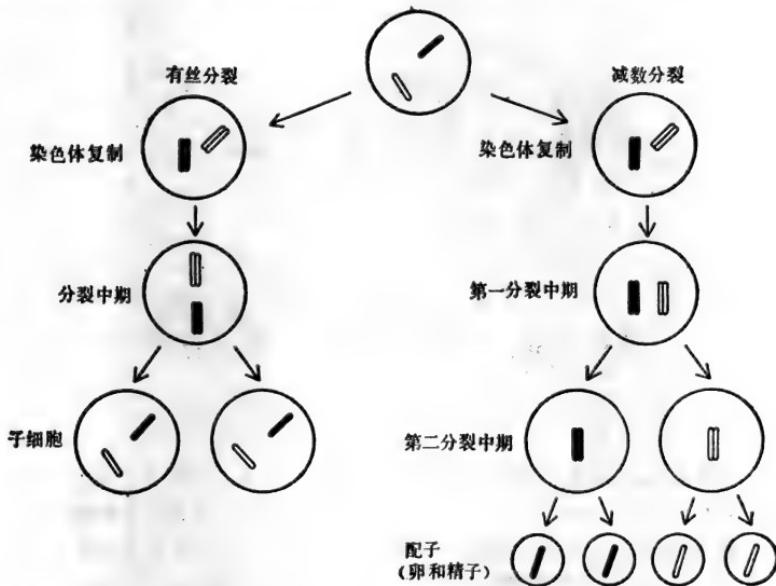


图 6-8 有丝分裂和减数分裂的比较。母细胞有一对染色体。有丝分裂时,子细胞继承跟母细胞相同的一套染色体。这是在体细胞中染色体分离的形式。当细胞进行减数分裂时,各配子只获得母细胞染色体的任何一方。因此,两个配子融合时,又得到跟最初体细胞相同的染色体组合。有丝分裂和减数分裂的最大差别是分裂中期染色体的排列方式。

6.3·1 基因存在于染色体中

在 1900 年,格里哥尔·孟德尔的论文再度被发现,受到广泛赞赏。在 1920 年,哥伦比亚大学研究院的学生萨登(Sutton, 1876~1916)把染色体的活动跟孟德尔的遗传规律联系起来。基因跟染色体一样也是成对的。细胞有两组染色体。其中一组来自父方,另一组来自母方。孟德尔提出假设:生殖细胞只包含决定各自性质的一对染色体中的一方。事实上,在生殖细胞中只发现一组染色体,就是成对染色体中的一个。孟德尔发现,一种性状的遗传跟别

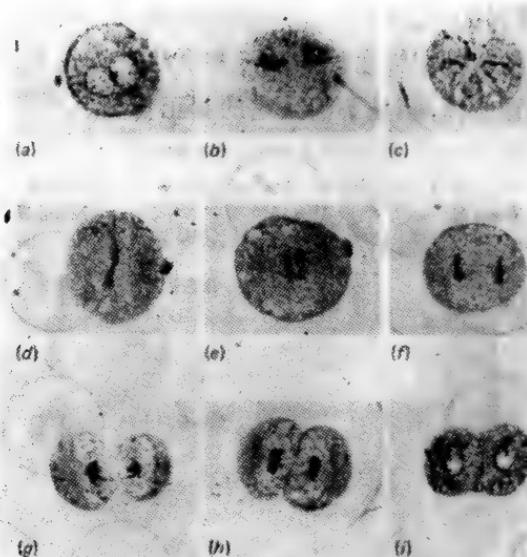


图 6-9 有丝分裂，就是由细胞分裂前发生核分裂而得到的名称。它的特点是染色体先加倍，生成的同一染色体再正确地平分给子细胞，使子细胞具有跟母细胞相同的染色体组合。这些照片表示只有两对染色体的蛔虫受精卵的连续分裂过程。(a) 前期 (prophase): 在精子的细胞核和卵细胞的核内，已经加倍的染色体开始凝集。核膜正在消失。(b) 前期末: 染色体凝集，用眼睛就能看到。同源的姊妹染色体正平行地配成对。(c) 中期 (metaphase): 染色体排列在叫赤道板的面上，核分成两部份。(d) 中期: 赤道板的侧面图。两侧是叫中心体的细胞器。连结两个中心体并横穿赤道板的细丝叫做纺锤丝(在细胞质里呈放射状的叫做星射线)。(e) 后期 (anaphase) 初: 纺锤丝附着在染色体上，并开始拉向两端。(f) 后期末: 姊妹染色体完全分离。(g) 末期 (telophase) 初: 染色体到达两极(从照片看出，连结在染色体末端上的纺锤丝正在向后面拉)。(h) 末期终: 两个新的细胞核正在形成。染色体开始松解。(i) 细胞分裂: 两个子细胞被细胞膜分开。细胞核包上核膜，染色体伸展呈丝状，因此看不见。(感谢 Carolina Biological Supply Company)。

种性状的遗传不发生关系。萨登发现，生殖细胞独立地接受各个成对染色体中的一个。

这样，萨登就得出基因和染色体的传递方法是平行的染色体

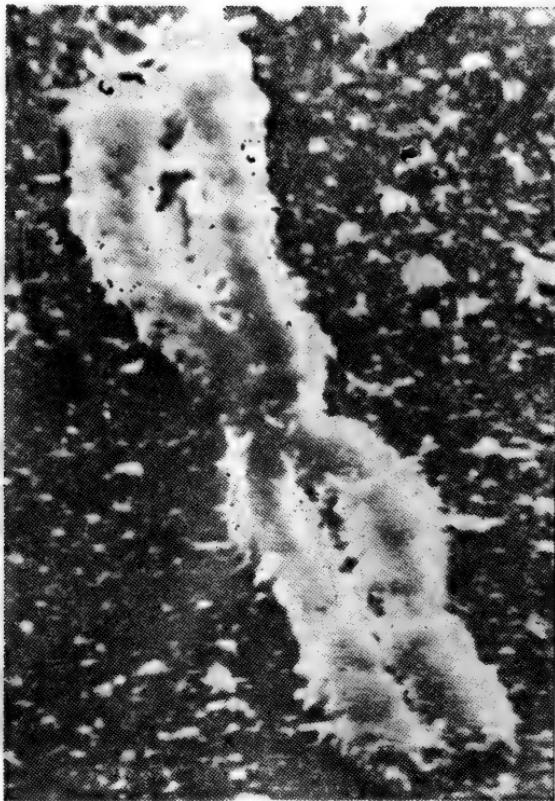


图 6-10 中期染色体的扫描电子显微镜照片。表示两个姊妹染色体连在一起, 纺锤丝就附在这里, 把染色体拉向两端。(据 W. Scheid and H. Traut, *Mutat. Res.*, 11: 253(1971 年), 感谢著者们)

学说。他认为遗传的决定因子, 基因, 附着在染色体上。

为了确凿无疑地证实染色体是基因的载体, 还必须经过多年的研究。不久又发现一个事实。基因和染色体是不是一回事, 萨登对这个问题的回答是“否”。因为基因的数目无疑是很多的, 相反, 细胞里只有较少数的染色体。每个染色体一定含有很多基因。因此萨登提出在同一染色体上的几个基因可能会集中传递的说法。

两年以后, 人们果然发现相伴遗传的一对连锁基因。用开红

花的、花粉粒呈圆形的香豌豆花跟开紫花的、花粉粒长的香豌豆花进行杂交。所得杂种的子代几乎全部都呈现祖父母的特性。就是控制花颜色的基因跟控制花粉粒形态的基因是连接而一起遗传的。因此人们想象，两种基因可能存在于同一染色体位置上。

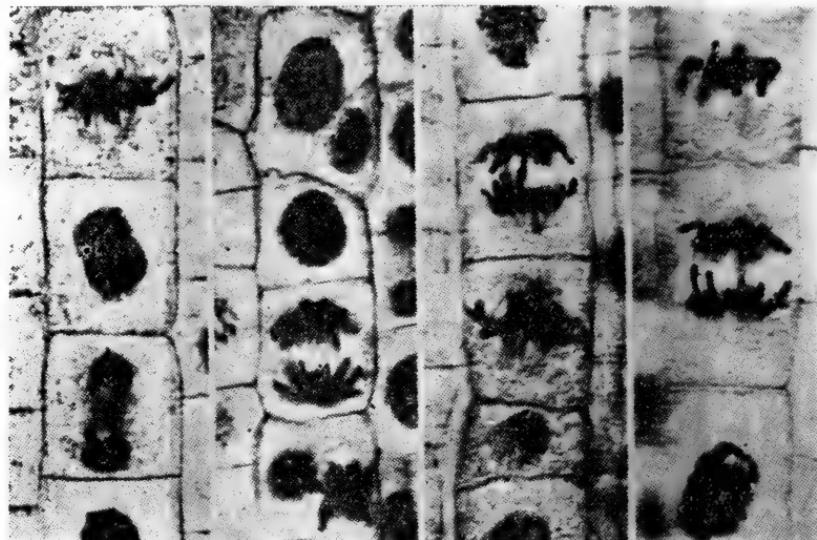


图 6-11 正在分裂的植物细胞中的有丝分裂。

(感谢 Carolina Biological Supply Company)

6·3·2 伴性遗传

1909 年，对基因的实际存在曾产生怀疑的学者托马斯·亨特·摩尔根 (Thomas Hunt Morgan, 1866~1945)，在遗传学研究上又飞跃了一步。他和他的学生、同事们共同研究的结果，不仅证明遗传现象是由基因决定的，还查明几个基因在染色体上的位置，更雄辩地证明基因传递的规律是服从于染色体的传递规律的。

摩尔根选择常见的害虫果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 作为研究材料。这种果蝇常常在腐败的水果周围飞来飞去。跟每年只繁殖一代的植物不同，这种果蝇的优点是每隔两个星期就能繁殖一代。然而它也有不足之处。它不象很多植物那样，能在市场

上买到它们的各种变种的种子(孟德尔买过很多种豌豆种子)。摩尔根在取用果蝇时, 必须取得果蝇的种种变种。于是他饲养了成千只果蝇, 想从中取得一个变种。大约一年以后, 他的辛勤劳动终于得到报酬, 他发现在红眼的果蝇中有白眼的雄蝇。

在摩尔根饲养的大量纯种的红眼果蝇中, 为什么突然出现白眼果蝇呢? 摩尔根把这种自然界开玩笑似的事叫做突变, 把这种白眼果蝇叫做突变型。突变一旦发生, 就能代代相传。因此, 这是能遗传的变化。伴随着它的是基因的永久性变化。突变虽然极少发生, 但是很重要。这不仅对遗传学者来说是重要的。达尔文用作自然选择材料的变种, 也是由这种突变生成的。

摩尔根用白眼果蝇做了些什么呢? 他根据孟德尔采用的方法, 让这些果蝇跟红眼雌蝇交配。结果它们的子代全都是红眼的, 因为果蝇的红眼是显性的。摩尔根再让这些杂种彼此交配。按照孟德尔式遗传, 由此得到的子代应该有 $\frac{1}{4}$ 是纯种隐性的白眼蝇, $\frac{1}{2}$ 是杂种红眼蝇, 余下的 $\frac{1}{4}$ 是纯种显性的红眼蝇。但是事实并非如此, 摩尔根发现子代的雌蝇全都是红眼睛的, 而雄蝇中有一半是红眼睛的, 另一半是白眼睛的。也就是, 果蝇眼睛的颜色是跟它的性别有关的。

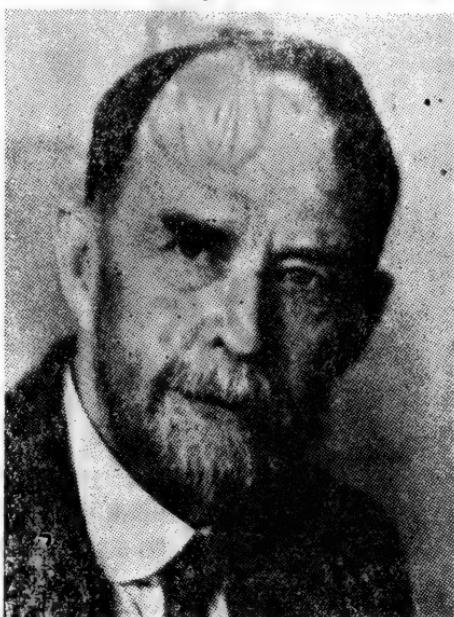


图 6-12 托马斯·亨特·摩尔根(1866~1945)
他由于在染色体遗传机理的研究上的贡献,
在 1933 年得到诺贝尔医学生理学奖。(感谢加里福尼亚工科大学)

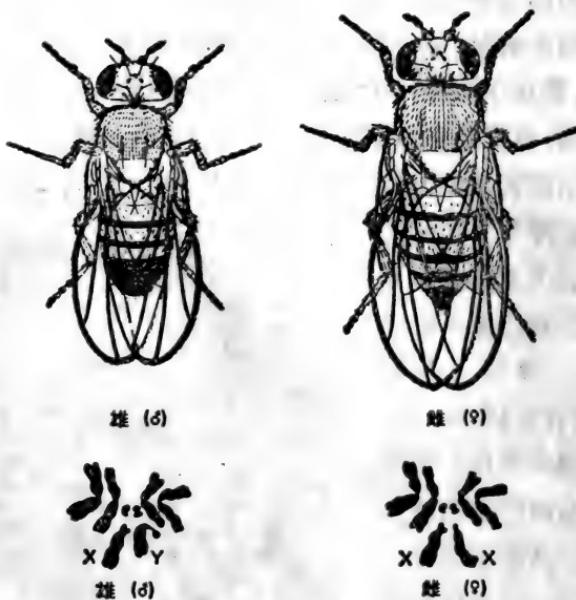


图 6-13 雌、雄果蝇和它们的染色体。(果蝇图根据托·亨·摩尔根; 染色体图根据华盛顿的 Carnegie Institution 提供, 在此向他们表示感谢)

6.3.3 伴性遗传和性染色体

果蝇的雌性有 4 对染色体。1 对非常短, 2 对较长而呈 V 字形, 另 1 对长而直, 叫做 **X** 染色体。雄性的 4 对染色体有 3 对跟雌性的相同, 长的 **X** 染色体只有一个, 另一个染色体前端呈钩形, 叫做 **Y** 染色体。因此, 雌性的性染色体是 **XX**, 雄性的是 **XY**。就是染色体跟果蝇的性别有关。

果蝇随伴性别的眼睛颜色的遗传, 确实跟性染色体的差异有关。为什么呢? 根据是在雄的 **Y** 染色体中几乎没有有关的基因。仅有一个 **X** 染色体而没有 **Y** 染色体的异常的果蝇, 没有生殖能力。因为 **Y** 染色体是形成精子所必需的。此外, 它跟正常的雄果蝇没有什么不同。性染色体是 **XXY** 型的果蝇, 是完全正常的雌蝇,

有生育能力。这表明 Y 染色体几乎不受它影响。

控制眼睛颜色的基因在 X 染色体上。Y 染色体上没有发现跟它对应的基因。雌蝇有两个 X 染色体，因此有两个有关眼睛颜色的基因。如果双方的基因是决定红眼睛或者是杂合子的，雌性就有红眼睛。如果两个基因都是白眼睛的，雌性就是白眼睛的。可是，雄蝇只有 1 个 X 染色体，就只有 1 个有关眼睛颜色的基因。因此，如果那个 X 染色体上的基因是决定红眼睛的，后代就是红眼睛的，是白眼基因的，子代就有白眼睛。换句

话说，雄蝇只有 1 个 X 染色体，控制眼睛颜色的基因只有 1 个，它是从母亲那儿继承来的。

为什么在摩尔根实验中白眼雄蝇的第二代中，雌的全是红眼，雄的半数是红眼，半数是白眼呢？这是因为被摩尔根早期发现的雄蝇突变型，在它的仅有的 X 染色体上有白眼基因。当它跟有两个 X 染色体的带有红眼基因的雌蝇交配时，得到的雌性子代全是杂种。雌性子代一个 X 染色体上的白眼基因来自雄蝇，另一个 X 染色体上的红眼基因来自雌蝇。雄性子代通常是红眼的，因为它只

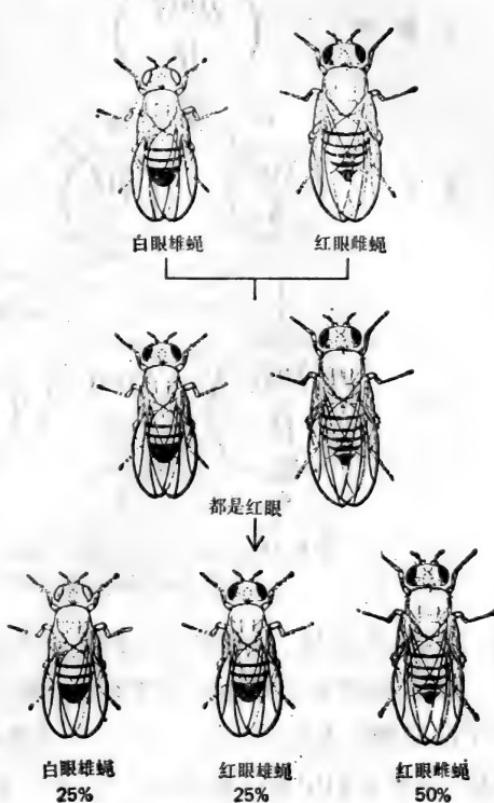


图 6-14 伴性隐性基因(白眼)的遗传。

(根据托·亨·摩尔根)

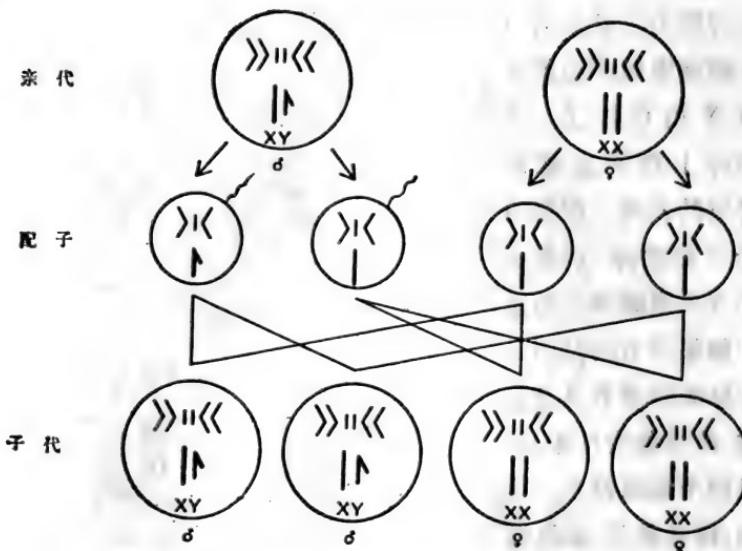


图 6-15 果蝇的性的决定。雄蝇有 X 染色体和 Y 染色体，雌蝇有两个 X 染色体。

有一个 X 染色体，从雌蝇那儿继承一个红眼基因。

摩尔根把这个雄蝇认作为杂种，使它跟雌性杂种杂交。这样产生的雌蝇全是红眼睛，因为它们从雄蝇那儿接受正常的 X 染色体（当然它们中有半数也从杂种母亲那儿接受白眼基因，因此在遗传上仍是杂种）。在雄蝇子代中半数继承带有红眼基因的 X 染色体而发育成红眼蝇，另外半数从雌蝇继承有白眼基因的 X 染色体而发育成白眼蝇（参照图 6-16）。

6·3·4 遗传重组和染色体交换

摩尔根在所搜集的果蝇中经常发现其他突变型。所有的雄蝇有伴性隐性的突变。这不足为奇，因为一般的隐性突变是普通现象，即使它发生在雄性 X 染色体以外的什么地方，也因为跟它成对的一方染色体上的显性基因的影响而被掩盖了。

研究 X 染色体上两个异常突变哪一个遗传，结果是很有趣的。做了适当的遗传杂交试验，摩尔根得到在 X 染色体上有两个

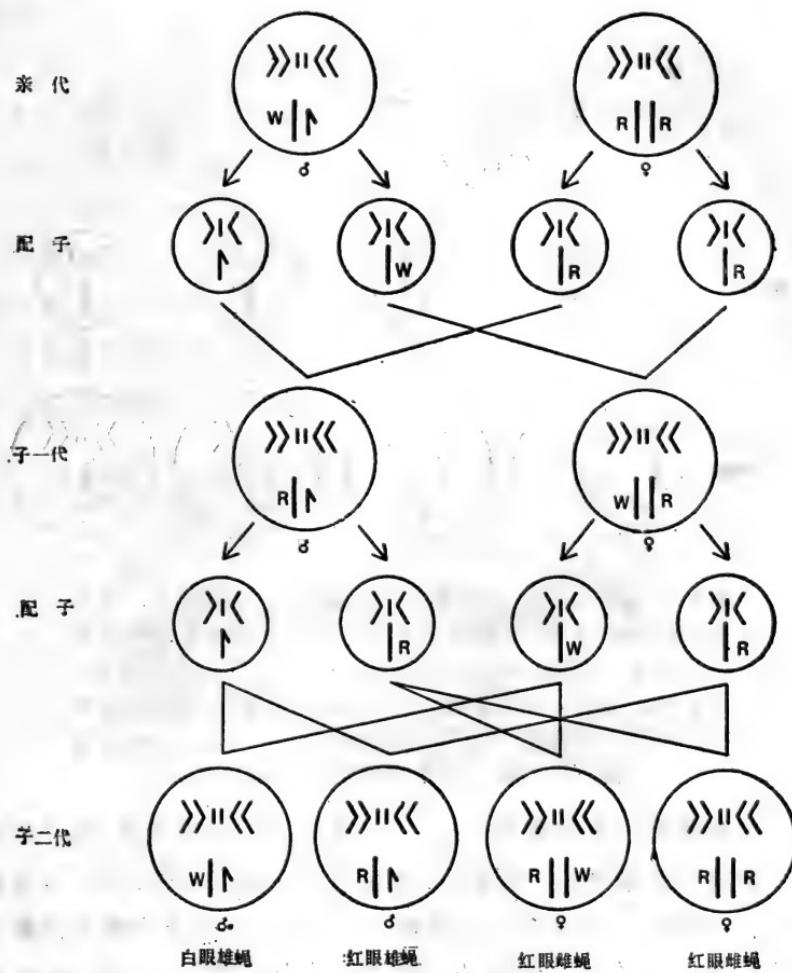


图 6-16 伴性隐性基因的遗传。在第二代中，雌蝇全部有红眼（其中半数是杂种），雄蝇一半是红眼的，一半是白眼的。这从表面上看是非孟德尔式遗传，但是这可以由 Y 染色体没有决定眼睛颜色的基因来解释。（中译者注：W 表示 X 染色体上附有白眼基因。↓表示 Y 染色体。R 表示 X 染色体上附有红眼基因。）

突变基因的雌性杂种。例如，他得到一种雌蝇，它的一个染色体上有白眼的隐性基因，在另一个染色体上有控制黄身的隐性基因（红眼基因和灰身基因是显性的）（参照图 6-17）。

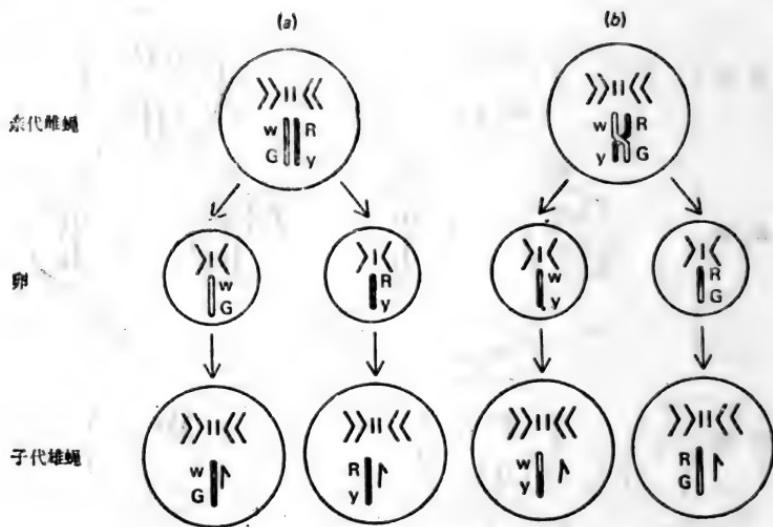


图 6-17 染色体交换是指在部分染色体间发生的互换现象。结果是使连锁着的基因不连锁。（译者注：(b) 图中的连锁基因 W-G 和 R-Y，在染色体交换以后变成 W-Y 和 R-G。）只有雌性才有两个 X 染色体，因此 X 染色体间的交换只发生在雌蝇中。交换的结果在子代的雄蝇中很容易找到。因为雄蝇只有一个 X 染色体，而在另一个 X 染色体上的基因作用不会被掩盖。

这些雌蝇所生的雄性子代，一半继承白眼的染色体，另一半继承控制黄身的染色体。因此，一半是有白眼和灰身的，另一半是有红眼和黄身的。但是摩尔根发现，在这批雄蝇里有少数是白眼黄身的。这说明在这些雄蝇的一个 X 染色体上附有双亲的两个突变基因。他还发现红眼灰身的雄蝇。这个 X 染色体上没有突变基因，因此这些雄蝇有新的基因组合。这就是遗传重组体。

遗传重组是跟已知的染色体交换现象平行发生的。生殖细胞在刚发生特别的两次细胞分裂以前，它每一对染色体并列地集合起来，缓慢地缠绕在一起。这样，染色体之间就在相互交叉处发生物理性切断，发生部分交换。例如，控制眼睛和身体颜色的两个基因，在两个染色体的切断又重新结合的点的两边，发生交换后就变

成遗传重组体。

总之, 基因表达的模式是染色体作用的直接结果。从染色体交换跟遗传重组的关系来看, 更证明基因处在各个染色体的特定位置上, 基因是物理实体。

6.3·5 基因图

在基因位置的研究中, 当时是摩尔根的学生, 后来成为他的共同研究者阿·亨·斯图特文特(A. H. Sturtevant, 1891~1970)提出了基因的重组频率跟基因在染色体上的距离有关的想法。他是最早的遗传制图家和第一个基因图的绘制人。



图 6-18 蝗虫染色体的交换(减数分裂的前期第一阶段)。成对的染色体互相缠在一起。各染色体已经加倍, 变成两个姊妹染色体。染色体有四处相交, 发生交换。(根据 A. M. Winchester, "Genetics", Houghton Mifflin, Boston, 1966, 并感谢著者的好意。)

从有一个白眼基因的 X 染色体和还有一个黄身基因的 X 染色体的雌蝇产生出来的雄性子代中, 兼有双亲的两个突变基因或两个基因都正常的重组体大约有 1.2% 的频率。这个 1.2% 就是重组率。这个重组频率是低的, 意味着这两个基因在比较接近的位置上, 因此在两个基因间发生交换的几率比较小。相反, 控制果蝇体色和翅长的基因之间的重组, 频率较高(35.5%)。可见控制体色和翅长的基因的位置距离远得多。



图 6-19 基因间的重组频率跟它在染色体之间的距离有直接关系。距离大的 AB 之间的基因，比接近 BC 之间发生的交换频率大。（重组的最高频率是 50%。这意味着基因相距很远时重组机会多，不论基因在同一染色体上还是在不同染色体上，它们的交换几率是相等的。）

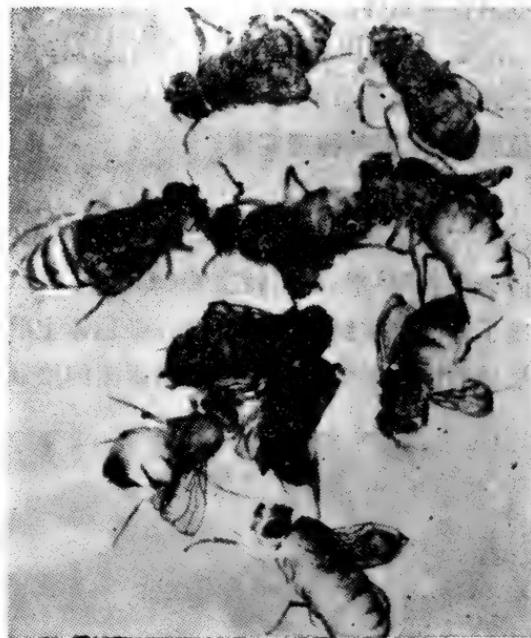


图 6-20 用放射线照射雄蝇后得到的突变型。赫·约·缪勒 (1890~1967) 由于发现放射线引起突变而在 1946 年得到诺贝尔医学生理学奖。

斯图特文特由测定重组频率，在 1913 年得出伴性基因的排列方式。研究结果明确，各个基因是以线状并列存在的，染色体是线状的，没有分枝，也不呈环状。这个结果跟显微镜里看到的事实是一致的。

到 1927 年止，异常果蝇只有由突变而取得的。可是以后摩尔根的另一个优秀学生、共同研究者赫·约·缪勒 (H. J. Muller, 1890~1967) 用 X 射线照射果蝇，成功地使果蝇发生突变。（那时缪勒作出警告：人受到 X 射线照射，将会在后代造成遗传障碍。）

用 X 射线以后发现，果蝇中的基因有几百个之多。把这些基因绘成基因图，知道它们能分成 4 个群。这叫做连锁群。同属于

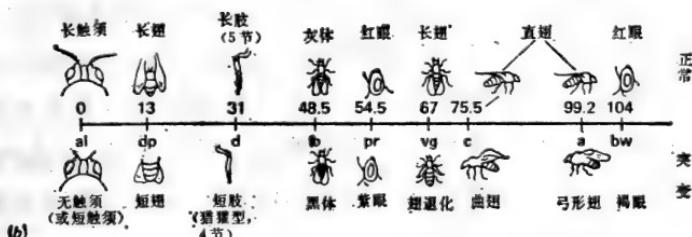
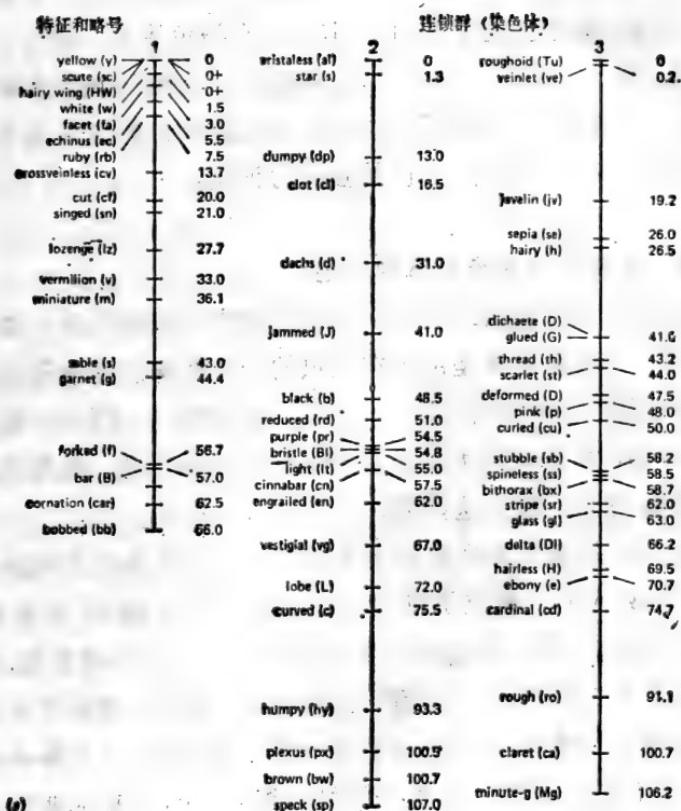


图 6-21 (a) 果蝇的四个连锁群, 就是四个染色体图*。 (b) 染色体 2 的一部分。 (根据 C. B. Anfinsen, "The Molecular Basis of Evolution", Wiley, New York, 1959)

* 译者注: 原书的图上只列出其中三个连锁群。

一个连锁群的基因相互关连，就是它们相伴地遗传的。有关眼的颜色、身体的颜色及翅长等的基因都在X染色体上，是相互连锁的。但是，属于一个连锁群的基因，不跟属于其他三个连锁群的基因连锁。果蝇有4个连锁群，跟它们对应的染色体也是4个。这正是“染色体是基因载体”学说的强有力证据。

6.4 遗传畸变和染色体的缺陷

染色体学说的证明，是在研究果蝇幼虫唾液腺的巨大染色体时得到的。巨大染色体是由于在昆虫的一些特殊细胞中染色体不分裂，染色体物质不断增加所形成的。在1933年，西·希·佩因特(T. S. Painter)发现巨大染色体有各种特异的形状，用染料染色后能看到特有的横纹。这些横纹跟遗传行为有关。

摩尔根在果蝇中发现有种罕见的变种，它的基因排列从正常的abcd变成acbd。研究了以acbd方式排列的果蝇的巨大染色体，发现它的部分染色体也有类似的变化。在遗传实验发现，有时基因和基因群会缺失。幸亏有巨大染色体，能在显微镜下看到部分染色体缺失的现象。此外，根据遗传学实验资料，染色体有时还有切断、易位或一条染色体粘搭到另一条染色体上去等现象。染色体的这些异常情况，现在也能通过巨大染色体清楚地看到。

根据这种研究，人们能确定遗传基因在染色体上的物理位置。例如，基因的排列次序发生颠倒，这就是染色体的一部分也颠倒了。事实雄辩地证明，这种形式逻辑的遗传学是巧妙的，正确的。这就是，研究巨大染色体所得的基因排列法和从研究重组频率推断的基因排列法，即基因图，是很一致的。

6.4.1 蝇和人的遗传学

孟德尔解明了豌豆(粒)的基因转移方式，摩尔根、斯图特文特以及其他哥伦比亚大学的研究者们弄清的果蝇染色体的遗传方式，虽然各有特点，但是也适用于人、鼠、植物，甚至细菌、病毒的基

因和染色体的遗传方式。基因图在果蝇、细菌、霉菌和病毒等生物中已有详细的研究，因为这些材料很适于做实验。但是对人来说，人不能用作遗传学的实验材料，人的传代时间很长，染色体的数目也非常多（有23对）。尽管如此，我们仍能看到相同的遗传现象。

在人体上也找到几个连锁基因。它们大部分存在于X染色体上。例如，血友病基因跟色盲基因连锁（重组率11.4%），色盲基因又跟其他血液异常的基因连锁（重组率6.5%）。此外还知道有几个连锁群。通过杂种细胞的研究（图3-31）和利用荧光染料的研究，还能知道更多情况。荧光染料研究法是1968年发现的，跟果蝇的巨大染色体研究一样，能见到人类染色体细微的横纹结构。

在果蝇中看到的染色体畸变，不幸也在人体上发现。虽然并非所有的生物都这样，但是人跟果蝇一样，雌性有2个X染色体，雄性有X和Y染色体。因此不论果蝇还是人，决定孩子性别的是雄性。但是跟果蝇不同，在人的Y染色体上有决定雄性的基因（恐怕还有象多毛耳基因那样的其他基因）。

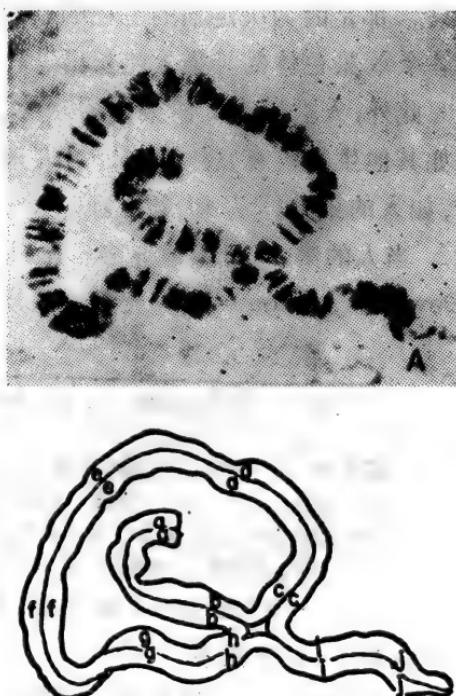


图 6-22 在果蝇巨大染色体的一条染色体上看到倒位情况。一条染色体的基因排列是正常的 *abcdefghijkl*。另一条的排列顺序是 *abhgfedcij(cdefgh* 部分发生倒位)。两者相同的部分，*a* 和 *a*、*b* 和 *b* 配成对，所以在 *cdefgh* 部分形成环。
（感谢华盛顿的 Carnegie Institution）

多一个 X 染色体的人，即 XXY 型的人是男性，这种男性发育不全，他们有些性状象女性。这种病叫做克兰费尔特氏综合症 (Klinefelter's syndrome)*此。外还有 XXXXY 型的男性。(猫也有多余 X 染色体的雄性。雌性玳瑁猫到处都有，但是白、黄、黑色的雄猫，即黄猫和黑猫的雄性子代极为罕见，大约 25 万只中只有 1 只。那是因为决定猫的毛色的基因在 X 染色体上，因此只有具有 2 个 X 染色体的雄猫才能长出三种毛色。)

此外，人类还有其他染色体畸变。有些染色体如果全部缺失，正如其他生物也有发生那样，对人来说肯定是致命的。染色体过多，如人的染色体从 46 个变为 47 个，会引起严重的智能迟钝等症状。当人的第 21 号染色体多一个时，这人就会患唐氏综合症 (Down's syndrome) 或先天愚型的疾病。**

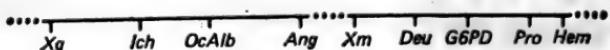


图 6-23 在人的 X 染色体上的基因 *Xg*, 血型物质 *Xg*; *Ich*, 鱼鳞症(皮肤病); *OcAlb*, 眼球白点; *Ang*, 被角血管瘤(皮肤病); *Xm*, 血型物质 *Xm*; *Deu*, 绿色弱(第二色觉异常, 红绿色盲的一种); *G6PD*, 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(血里酶的一种); *Pro*, 红色弱(第一色觉异常, 另一种红绿色盲); *Hem*, 血友病 A(血友病的一种)。

6·4·2 优生医学

优生医学 是跟遗传学、生物化学和医学一起创立的尖端科学。这门科学现在还处在初级阶段，在医学上、法律上乃至道德上还存在一些问题，特别是初期发现畸变时实行流产，在人类中减少有缺陷的基因，这要到什么时候才有可能呢！（恐怕每个人都会有

* 译者注：人的一种先天性由染色体畸变引起的疾病。体细胞的染色体数是 47 个 (44+XXY)。外表上粗看象正常的男性，但是他的精巢小，没有精子，胸部发育接近女性。

** 译者注：这种病也是由染色体畸变引起的疾病，染色体数是 47 个，多余的一个附在第 21 号正常染色体上，不分离。

几个有害的隐性基因，要把这样的基因全部弄掉的想法，说起来是可笑的。)

因为伴性隐性基因而不幸患了肌肉萎缩症*的女性，在生育孩子前应该接受遗传咨询。从血统上来看，患严重的遗传性贫血的人的后代，同样有患这病的危险性。妻子的年龄超过 40 岁而再想要孩子，这样的孩子患唐氏综合症的危险性大。

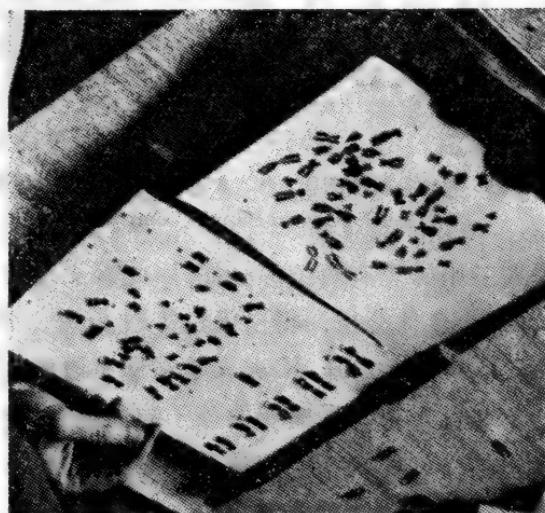


图 6-24 把染色体按顺序很好地排列起来，能判断人的染色体组型。为了进行染色体分析，先压碎分裂中期的细胞，拍照放大。然后将染色体部分剪下来，按照它的大小和形状一一配对，排列起来。
(感谢 World Health Organization)

根据遗传咨询和新的医学方法，即使在遗传上危险性大的妊娠，有时也能排除这种危险。方法是先取胎儿的羊水，其中含有少量胎儿细胞。随后由组织培养繁殖这些细胞。当这些胎儿细胞形成集落后，就能测定酶的数量和染色体的类型(染色体组型)。

如果检查下来你要生下的孩子有半数可能患肌肉萎缩症，他

* 译者注：得这病的人相貌奇特，躯干异常，精神淡漠。这病发生率高，每 700 个新生儿中约有 1 人得这病。患者的母亲多数是高龄产妇。

的羊水细胞染色体又有明显的X和Y染色体，那时或者将来你会有决心让男性胎儿流产吗？这里有一个妇女的自述。她从表面看是正常的，但她的染色体是畸变的（叫做D/G易位，有两个染色体相互粘接，因此她的染色体数不是46个，而只有45个）。这种畸变使她有些孩子患唐氏综合症。

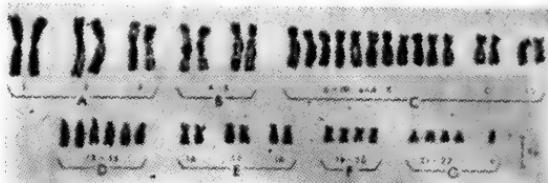


图 6-25 按顺序排列的染色体，人的染色体组型。（感谢 Carolinu Biological Supply Company）

R. K 夫人三姐妹患有唐氏综合症，因此接受遗传咨询。医生用末梢血液进行染色体分析，得出染色体数是45，性染色体是XX，还伴随着D/G易位。R. K 夫人是在患有唐氏综合症的三姐妹中成长的，不想冒生育同样畸变的孩子的危险。希望有一个正常的孩子，她决定接受妊娠状态的监视。在妊娠的第15周进行羊水检查和染色体分析。发现她胎儿细胞的染色体数是46，XY型，含有D/G易位。医生一致认为，这是唐氏综合症特有的易位。因此R. K 夫人在第19周决心中断妊娠，进行人工流产。三个月后，R. K 夫人再次怀孕。受精后的第14周进行羊水检查。察看了羊水细胞的染色体，得出染色体数是46，XX型，属于正常的染色体组型。这样，R. K 夫人在足月后生了一个正常的女儿。*

6.5 基因决定酶

基因有很多种，有决定花色的基因，有决定眼色的基因，也有

* 引自 Arno Motulsky 博士编辑的有关遗传咨询的教科书。感谢 Henry L. Nadler 博士。

决植物株高的基因，以及决定人类身材高度的基因等。但是这些基因怎样决定个体各自特性的呢？基因到底是什么？

在 1908 年，英国内科医生加罗德爵士 (A. Garrod, 1857~1936) 提出假设，疾病中有些会遗传，这些病是由酶的缺失引起的。为了方便，这类病叫做“先天性代谢缺陷 (inborn error of metabolism)”。在遗传学、生物化学还没有成熟的时代，加罗德的这种预测是了不起的。30 年后的今天，他的这种预测得到证实。基因（至少大部份的基因）是决定酶的。基因的突变往往总是表现为失去有关酶的活性。（为什么大部分突变呈隐性，在这里可以理解了。突变型的基因即使存在失去功能的酶，由于有正常功能的酶的补充，突变基因的作用就被正常基因掩盖了。）

例如，黑尿症 (alcaptonuria) 就是加罗德提出的一种病。这种异常是无害的，但是病孩的母亲必须注意尿布上尿的颜色。因为时间一长，这种尿就会发黑。在了解遗传学原理、知道物质的代谢途径、掌握酶的性质和精制、鉴定方法以后的今天，对这种异常是容易理解的。

黑尿症患者是由基因的缺欠引起的，它使尿黑酸氧化酶 (homogentisate oxidase) 缺失，这种酶在正常代谢中使过剩的苯丙氨酸氧化成二氧化碳和水。缺失这种酶，尿黑酸就留在尿里排泄出去。尿黑酸跟空气接触后呈黑色。现在知道，很多遗传病是由于酶的缺失或丧失酶活性而造成的。苯丙酮酸尿 (phenylketonuria) 也是由于在代谢途径中其他酶失活而引起的遗传病。

用人作为研究材料显然是不适宜的，但同时也可以说人是富有魅力的生物。人一旦发现自己的尿变黑就会及时注意，而果蝇的尿有类似情况却不会注意。又如果蝇知能迟钝，即使发生消化不良也不大会发现。所以，即使是人，基因的影响也已知道得很多了。在人身上做实验也不用特别惊慌，人不会变成其他的人。因

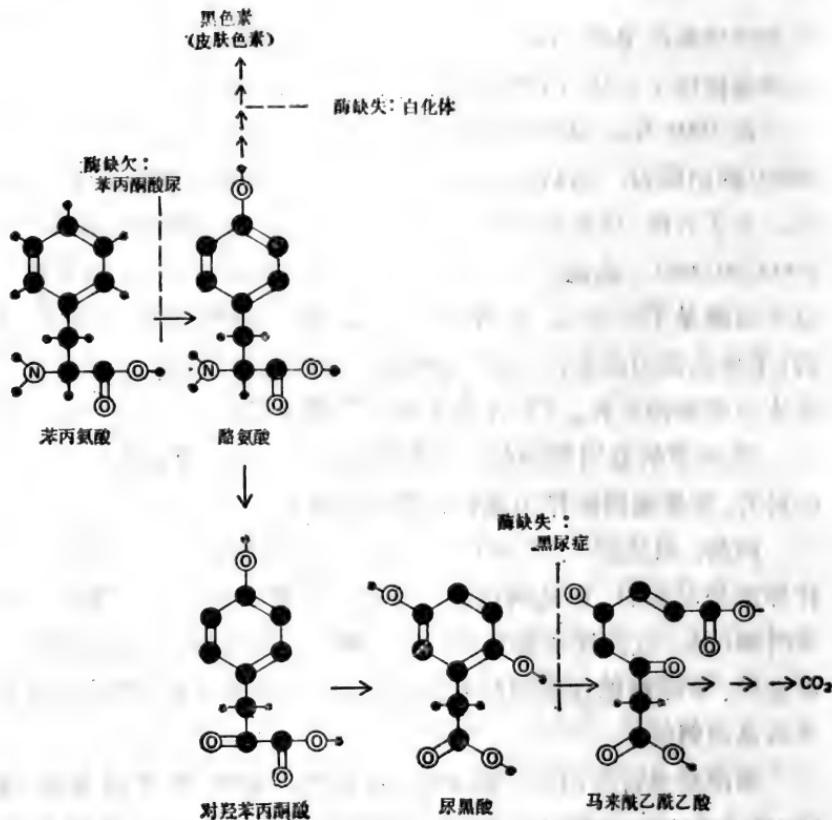


图 6-26 苯丙氨酸变成酪氨酸以后，进入两条不同的代谢途径。或者进入能生成黑色素的代谢途径，或者在线粒体里经过生物氧化，在变成二氧化碳和水的同时再生ATP。上图表示在这些途径中在哪里由于酶的影响，引起突变，给人们带来遗传病。

此研究基因的生物化学作用首先是在人的遗传性代谢障碍中进行的。

6.6 一个基因一个蛋白质学说

基因各自有相对应的酶，这就是一个基因一个酶假说。证明这个假说的决定性实验不是用人，而是用粗糙脉孢菌霉 (*Neurospora crassa*)。

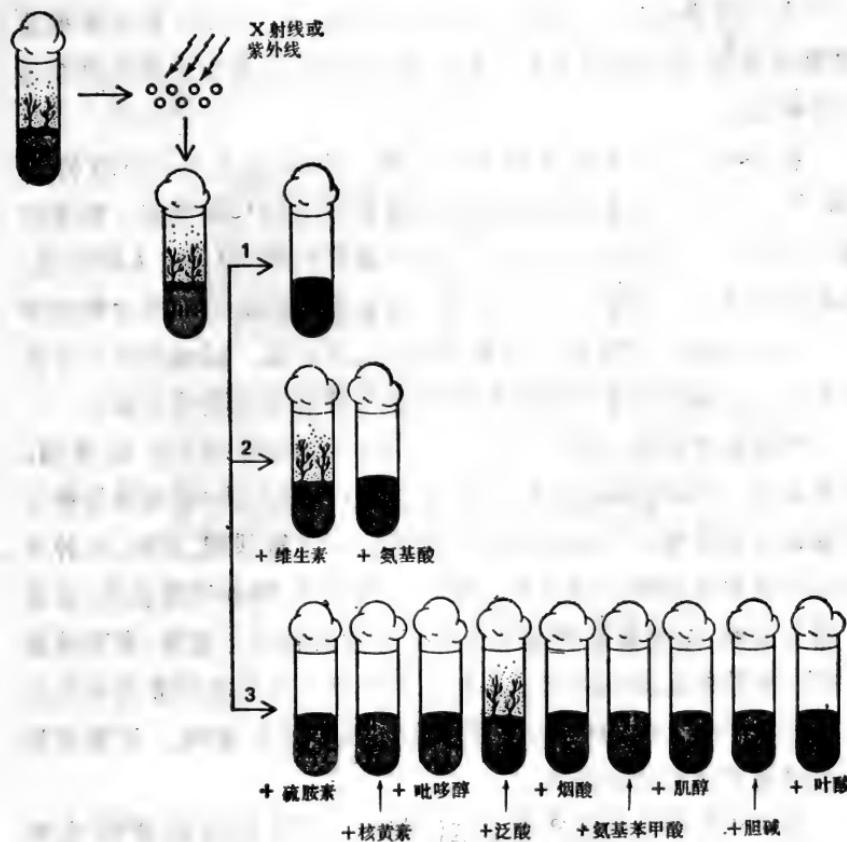


图 6-27 比德尔和塔特姆用图上表示的方法分离由已知生化代谢途径产生突变的粗糙脉孢菌的突变株。用紫外线或 X 射线照射孢子，诱发突变。然后让它在营养培养基(RN)上繁殖。①在盐类培养基(SN)上做繁殖试验。图上不能在 SN 上繁殖，因此这些菌株是突变株。②把突变株培养在加有维生素或氨基酸混合物的盐类培养基里，再做繁殖试验。加进维生素后促进繁殖。③再把这突变株放在分别加有各种维生素的盐类培养基里做繁殖试验。结果表明，泛酸促进变异株繁殖。所以，这种突变株是某种合成泛酸的酶失活而引起的。

用粗糙脉孢菌作实验材料有许多方便，因为在它的全部生活史中只有一个时期细胞有两组染色体。尽管它也有性细胞的结合，但结合的细胞并不马上伴随染色体分裂而分裂，因此它的子细

胞只含一组染色体。这意味只含有一组基因。所以，粗糙脉孢菌的隐性突变，跟有成对染色体的生物不同，它不会被正常的显性基因所掩盖。

在 1941 年，乔·韦·比德尔 (G. W. Beadle) 和爱·劳·塔特姆 (E. L. Tatum) 开始研究基因是不是控制生物化学反应，如果控制，又怎样控制的。他们的研究方法是很高明的。以前有人研究过，白眼果蝇中红色素的合成被抑制，而发现这种突变型的生物化学异常。比德尔和塔特姆采用跟他们相反的方法。就是设计一个选出没有发生特定的生化反应的粗糙脉孢菌的突变型的方法。

粗糙脉孢菌跟细菌一样，能在极简单的培养基上生长繁殖。也就是说，它能以无机盐类、一种维生素(生物素)和葡萄糖等糖作碳源良好地发育。从这些极简单的物质合成氨基酸、脂肪、几种维生素和碳水化合物。现在假定发生基因突变，酶的机能丧失，或者不能合成酶，这些复杂物质至少有一种不能合成。这样，突变株就不能在简单的盐类培养基上生长。但是只要在基本培养基中加上这种生物不能合成的物质，这种突变株又能生长繁殖。比德尔和塔特姆就利用它进行研究。

比德尔和塔特姆的实验是这样做的。用 X 射线或紫外线照射，诱发突变。把经过照射的菌放在含有氨基酸、维生素和其他复杂物质的营养丰富的培养基中培养。随后把它们接入营养简单的盐类培养基里。在这种培养基里，突变株在生化反应上的缺陷得不到补偿而不能生长，这样能加以鉴别。

怎样能找到所需要的突变株呢？这可以测试。在盐类培养基上添加维生素后这种突变株能繁殖吗？添加氨基酸后又怎样呢？在 20 种氨基酸中添加哪种氨基酸会繁殖呢？这样在培养基上添加各种物质的试验，不难知道突变株繁殖所需要的物质以及突变的性质。

比德尔和塔特姆在开始实验时只找到三种不能合成维生素的

突变株。不到 10 年，他们收集近 500 种突变株。差不多每一个单一的氨基酸或维生素都能找到一个相应的营养突变株。这就最简单明了地证明“一个基因一个酶”的理论。



图 6-28 乔治·韦·比德尔(1903~)和爱德华·塔特姆共同探究用粗糙脉孢菌进行生化遗传学研究。在 1941 年发现控制合成氨基酸和维生素的基因。他们的研究产生基因决定酶的构造的观点。比德尔现在是芝加哥大学的校长，他正在那里做玉米的遗传研究。(感谢乔·韦·比德尔)

用放射线诱发的突变株的先天性代谢异常，经过生物化学研究，在许多方面已经非常清楚。也有几种突变株需要同一种氨基酸作为营养的。但是这些突变株常常只是在合成这种氨基酸的生物化学途径的不同阶段发生缺失。有些突变株缺少在合成途径上的特定的酶，但是证明它们有其他酶。

这样，各种基因发生突变会发生各种不同的生物化学错误。这就证明“一个基因一个酶”的学说。这个学说直到今天虽说稍有变化，也还是可取的。酶当然都是蛋白质，但是蛋白质不都是酶。1 对 1 的关系不仅在基因和酶之间，还存在于基因和蛋白质之间。

“一个基因一个蛋白质”的关系意味着什么呢？蛋白质是氨基酸连接起来的长链。蛋白质的性质决定于它的氨基酸排列顺序。

因此，基因一定以某种方法决定蛋白质中氨基酸的正确排列。那末，基因是怎样的呢？

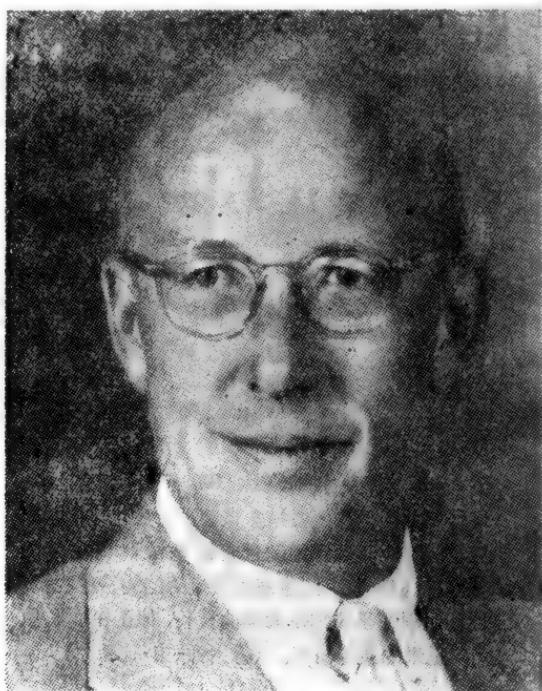


图 6-29 爱德华·劳·塔特姆(1909~)和比德尔一起,用粗糙脉孢菌作材料研究遗传生物化学。几年以后,塔特姆和乔舒亚·莱德伯格(Joshua Lederberg)一起,令人注目地发现细菌的雌雄结合现象。这个发现使细菌这个小生物也变成做遗传实验的有用材料。在 1958 年,比德尔、塔特姆和莱德伯格三个人共同得到诺贝尔医学生理学奖。(感谢 Henrik Boudakian 和洛克菲勒大学格拉菲克·萨比斯)

7 —— 基因的真相

基因具有三种独特的、惊人的性质。第一，它能一代一代地传下去，毫无变化地使自己增加一倍。就是基因能几乎没有变化地、无限制地被复制。基因是极少发生变化的。即使突变的基因也能原封不动地代代相传，并且倍增。基因的第二个特性是叫做突变的稀有的变化也能无限制地被复制。基因有各种各样，它们跟细胞里的各种蛋白质有 1 对 1 的关系。“一个基因一个蛋白质”学说，意味着用某种方法基因决定蛋白质的氨基酸排列顺序。这是基因的第三个特性。

基因在物理上是实际存在的物质，这是不容怀疑的，因为用显微镜已能证实它处在染色体的一定位置上。但是基因的真相是什么？它究竟是什么物质，具有哪种性质呢？

7.1 遗传物质是什么物质

为了清楚地证明一个基因一个酶假说，在 1941 年开始研究。当时也好，甚至以后 10 年也好，大部分的生物学者都想知道基因是由什么物质组成的。大家都认为基因就是蛋白质。当时，蛋白质被认为是化学上最复杂的物质，现在知道确实如此。担负最复杂工作的确实是蛋白质。

事实上，染色体主要是由蛋白质和 DNA（脱氧核糖核酸）这两种物质组成的，所以看作遗传物质的只有这两者。DNA 是在 19 世纪发现的。它是由 A、C、G、T（腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、胸腺嘧啶）四种碱基连接成的聚合物。起初，人们根据二、三个 DNA 样

品的分析资料，认为这 4 种碱基的含量相等，所以 DNA 是以 ACGTACGTACGT……的形式有规则地重复的物质。其实这是搞错了。

DNA 这种不寻常的分子，按理应有复杂而重要的生物作用吧？特别是碱基这样有规则地排列，大概不会不决定蛋白质的多种氨基酸的排列顺序。由 20 种氨基酸组成的蛋白质，跟由 4 种碱基组成的 DNA 之间的关系，可以对比 26 个字母跟 3 种符号，就是嗒、滴和休止符号组成的莫尔斯电讯符号之间的关系。把点、划和休止符号排列起来产生字母，由字母组成单词和文章。例如，—.. —· ·—，就是嗒、滴、滴、休止，嗒、滴、休止，滴、嗒，这样排列起来，就组成字母 DNA。如果只是—.. —.. —.. —.. 排列起来，只能表示 DDDD 排列起来，没有任何意义。同样，

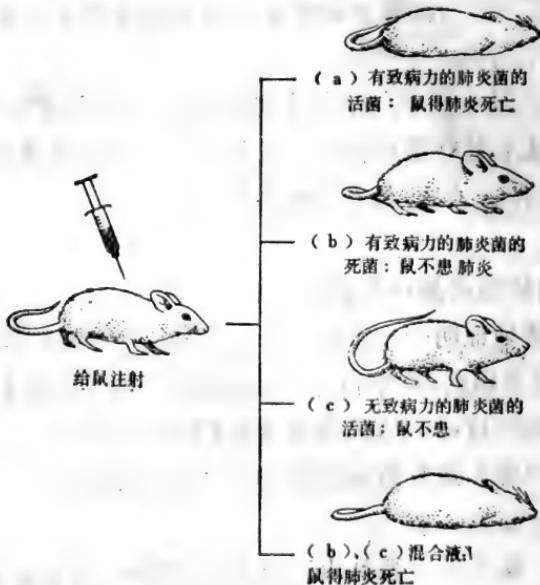


图 7-1 弗雷德·格里菲斯把活的无致病力的肺炎菌或杀死的有致病力的肺炎菌分别注射进试验鼠中，都不引起肺炎。把两者混合注射，发现鼠得了肺炎。再从得了肺炎的鼠中分离到有致病力的活的肺炎菌。

ACGTACGTACGT……这样排列的聚合物，不能传递什么意义，不能成为遗传信息。

可是 1944 年以及 1952 年进一步的实验，清楚地表明遗传物质是 DNA。

7·2 细菌的转化

1928 年在一期卫生学杂志上登载了一篇轰动整个学术界的论文，它报导了使一种细菌转化成另一种细菌的实验。英国医疗方面的官吏弗雷德·格里菲斯 (Fred Griffith)，对由肺炎双球菌引起的肺炎病因学有浓厚兴趣。肺炎双球菌有好多种，每种略有不同的种类。他发现，在一个严重肺炎患者身上有多种肺炎双球菌。因此他产生这样的疑问：一种肺炎双球菌怎么会变成另一种肺炎双球菌呢？

7·2·1 死菌使活菌发生转化

格里菲斯为了验证这些细菌实际上能不能转化而做了实验。他分别在实验鼠上注射少量活的肺炎双球菌的非病原菌株和已经用高温杀死了的病原菌株。结果两者都不曾使实验鼠得肺炎。而当他同时注射两种菌株后，实验鼠就患肺炎而死亡。尽管有病原性的肺炎菌都已被高温杀死，但从死鼠中仍能分离到活的有病原性的肺炎菌。所以有这种现象，是因为被杀死的病原性肺炎菌能把活的非病原性的肺炎菌转化成有病原性的肺炎菌。

有病原性的肺炎双球菌菌体有荚膜 (capsule) 包着 (因此这类细菌在鼠体内不容易消灭，使鼠得病)。非病原性的变种没有这种荚膜 (因此被消灭)。在格里菲斯的实验中，有荚膜的死菌能赋予没有荚膜的非病原性活菌以合成荚膜的能力。

格里菲斯从医学角度对实验结果发生兴趣。许多生物学家对生物能发生这种特殊的变化也感到惊讶。他们进而弄清，这种变化是遗传性变化。这就是，被转化的肺炎菌的后代仍然获得合成

荚膜物质的能力，并且一代一代地传递下去。格里菲斯的实验结果在后来许多研究室的进一步试验中都得到证实，深化了对细菌转化的研究。

7·2·2 引起细菌转化的因素是DNA

格里菲斯未能使肺炎菌的转化实验在试管里获得成功。但是没过几年，洛克菲勒研究所的艾弗里(O. T. Avery)终于使在试管里的转化得到成功。以后不久，人们又找到用病菌提取物使肺炎菌发生转化的方法。细菌的提取物不包含细菌体本身。那末，在提取物里参与转化的化学物质究竟是什么呢？要弄清这个问题的方法已经找到。

在1943年，艾弗里在他兄弟罗·O·艾弗里博士的一封信里说：“在过去的两年里，我先跟麦克劳德(O. M. Macleod)博士，如今和麦卡蒂(M. Mac Carty)博士一起，想找出细菌提取物里引起特异变化的物质的化学实质。”接着他又写道：“那就是要在复杂的混合物中找出应有的活性因子！！……那真是够头痛的，是一件令人吃不消的事。但是，我们想是很有可能被我们发现的。”

艾弗里跟他的共同研究者分离了使细菌转化的物质，这种物质即使稀释1亿倍仍然有活力。艾弗里把它叫做“强有力物质”。但是它是什么呢？艾弗里等认为它不是蛋白质，因为它不能被蛋白酶分解。它也不是在核糖体等中存在的RNA(核糖核酸)。为什么呢？因为即使用能分解RNA的核糖核酸酶，转化活力仍不消退。而且用分解病原肺炎菌的荚膜的酶，它也不失活。同样，它也不属于脂类，因为它不溶于酒精、乙醚、氯仿。只有用分解DNA的脱氧核糖核酸酶处理，转化物质才会失活。可见转化物质可能是DNA。“这件事谁能想象呢？”艾弗里写道：“当然，这种实验还不能算是明显的证明。但如果我们的结果是正确的话，那么核酸不仅在构造上是重要的，而且它也是具有决定细胞生物化学活性和特性作用的活性物质。再说我们已经知道这个化学物质能使细胞发

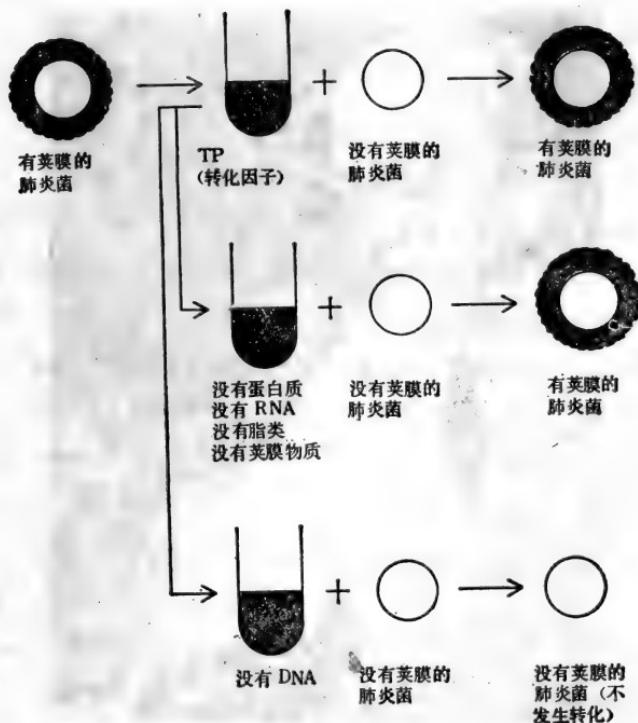


图 7-2 O. T. 艾弗里从有荚膜的肺炎菌中分离出纯粹的转化因子。靠这种极微量的转化因子，就能使没有荚膜的肺炎菌转化成有荚膜的肺炎菌。转化因子即使经过分解蛋白质、核糖核酸、脂类或荚膜物质等的处理后，仍然具有使细菌转化的活性。如果经过分解 DNA 的处理，转化因子就失去活性。结论：使无荚膜的肺炎菌转化成有荚膜的肺炎菌的物质是 DNA。

生预先知道的遗传变化。……但是，要使所有的人都能理解不含蛋白质的 DNA 有如此特异的生物活性，必须发表更多的有证据的论文。目前我们正在向这方面努力。热衷于象吹肥皂泡那样的空想固然有趣，但是我想，自己去突破谁都能做的方面，才是聪明的。”

使一种肺炎双球菌转化成另一种的活性物质，已经证明是 DNA。在 1944 年，由许多证据证实的艾弗里的研究成果发表了。艾弗里、麦克劳德和麦卡蒂的论文现在成了举世闻名的重要文献。

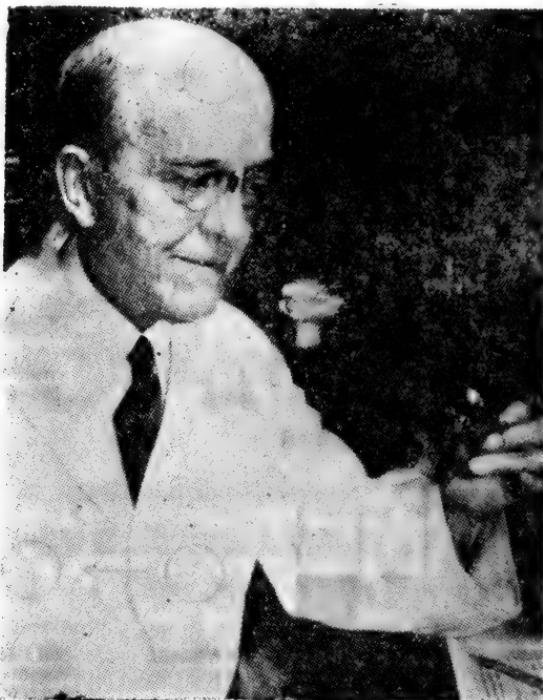


图 7-3 O. T. 艾弗里(1877~1955)从分离转化因子到精确地鉴定转化因子, 连续研究了十年时间。当研究成功时, 他已即将从洛克菲勒研究所退职了。照片中的艾弗里正拿着培养皿在观察细菌的菌落。(感谢罗伊 C. 艾弗里)

但是, 人们认识它的重要性大约经过了 10 年。这是什么原因呢? 是生物学家的脑筋迟钝吗?

1944 年时人们只知道基因和 DNA 是同一样东西这个事实。所以不能看成这唯一的事实是毫无疑问地证明的。也许认为肺炎双球菌的转化只是跟荚膜有关的特殊现象, 跟其他性质无关, 因此也许跟一般遗传学说无关。或者认为, 转化不是基因介入的现象而可能是病毒的作用(当时对病毒几乎还没认识, 不存在是哪一种病毒的问题)。但最大的障碍是当时对蛋白质和 DNA 的结构很不清楚。所以即使知道了基因的化学实质, 也不能确定遗传的化学

基础。人们所以对 DNA 结构的关心与日俱增，是作出 DNA 确实具有遗传功能的第二个证明以后的事。这是由研究病毒而产生的。

7.3 噬菌体的遗传物质

细菌不能通过叫做细菌过滤器的特殊过滤器。在 19 世纪末发现了比细菌更小的病原体。烟草发生镶嵌病的病原体能通过细菌过滤器。不久以后知道，叫做家畜口蹄疫的动物病是由能通过细菌过滤器的病原体引起的。于是就给这类病原体取名为病毒 (virus)。现在在植物和动物中已知有多种病毒病。人类的病毒病有麻疹、流行性腮腺炎、水痘、天然痘、小儿麻痹症、狂犬病和流行性感冒等。病毒种类繁多，根据它们引起的疾病和感染的宿主来区分。通常，植物病毒感染植物，动物病毒感染动物，昆虫病毒感染昆虫，连细菌也有病毒病。

7.3.1 噬菌体的发现

1917 年法国细菌学家戴雷勒 (F. d'Herelle) 发现了杀细菌的东西，把它叫做抗微生物体。戴雷勒把类似于比德尔、塔特姆培养粗糙脉孢菌所用的营养液放在试管里，随后滴入几滴正在恢复健康的痢疾患者的粪便。粪便中的痢疾杆菌不久开始繁殖，以后突然死亡而溶化了 (溶菌)，也就是说破坏了。戴雷勒把试管里的培养物倒入细菌过滤器中过滤，取这种无菌滤液一滴加到正在繁殖的痢疾杆菌培养管中，结果痢疾杆菌也死亡而溶化。(肉眼能看到细菌在培养液里的溶菌。细菌的浓液是混浊或显乳光的。溶菌时溶液变成透明的，只留下细菌的残渣。) 戴雷勒再从第二个试管里取一滴溶液加到第三个试管里去。还是发生溶菌现象。这样反复经过了 50 多次。一次又一次同样地溶菌了。

戴雷勒证明，这种能杀死细菌的抗微生物体虽然看不到，但它是一种生物。因为经过移植 50 代，原来的一滴粪汁早被稀释得微乎其微，不该再含有什么了；而它却仍然保持着活性。可见它是一

种能不断繁殖的生物。这种对细菌的某菌株有活性的抗微生物体，经过几代培育会变得能杀死其他菌株。戴雷勒说：“适应是生物的特权”。他又发现两株抗微生物体是不同的。因此又说：“变化是生命的本质特性。”虽然当时用最高级的显微镜也看不见抗微生物体（用电子显微镜才看得见病毒），但是它显示跟其他一切生物相同的特性。



图 7-4 用电子显微镜弄清的 T₄ 噬菌体的细微构造。T₄ 噬菌体有一个六角形的头部和长的尾部，尾部附有尾丝。噬菌体用它的尾丝附着在细菌上，现在对 T₄ 噬菌体和跟它很相似的 T₂ 噬菌体了解最深。在详细研究过的噬菌体中也有形状更简单的没有尾部和髓部的球状噬菌体。（感谢加里福尼亚大学病毒研究所）

为了确证这一点，戴雷勒把几滴细菌的浓溶液跟几滴稀释 100 万倍的抗微生物体溶液一起涂在琼脂固体培养基上。很多细菌繁殖起来，形成半透明的膜状物，覆盖在培养基表面，在膜上象开了许多小洞似地分布着许多透明的斑点。这种斑点叫做噬菌斑（plaque）。正象戴雷勒正确推测的那样，每个噬菌斑是从一个抗

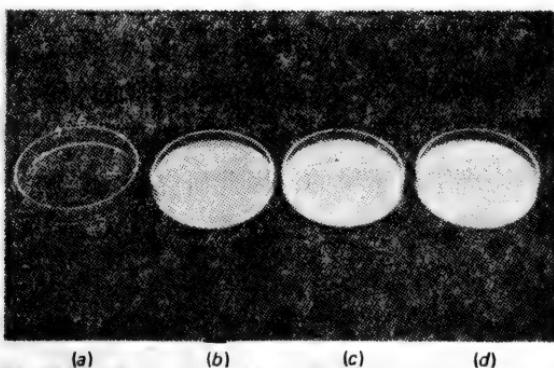


图 7-5 噬菌体的计数法

(a) 空培养皿。(b) 倒入固体琼脂培养基。(c) 细菌薄薄地满布在琼脂培养基的表面繁殖着。少量细菌(约1亿个)涂布在琼脂培养基的表面繁殖一夜。细菌经过多次分裂, 覆盖在整个培养基的表面。(d) 在细菌生长的薄层中出现透明的斑点, 叫做噬菌斑。每个噬菌斑都是由一个噬菌体形成的群落。它的制备方法类同上述(c), 把细菌和50个左右的噬菌体混合涂布在琼脂上。细菌繁殖在琼脂上一扩展, 跟噬菌体接触后被侵染。接着, 子代噬菌体又去侵染周围的细菌。这样, 在没有细菌的地方就会形成透明的斑点, 就是噬菌斑。把培养皿里的噬菌体数目乘上稀释倍数, 就能求出原来溶液中的噬菌体的数目。

微生物体形成的群落。抗微生物体在繁殖时溶化细菌, 膜变得透明, 生成溶菌斑。原来溶液中的抗微生物体的数目, 可以由噬菌斑数乘上稀释倍数来求得(现在病毒计数还用这个方法)。噬菌斑的形成再一次说明抗微生物体一定是生物, 如果它是化学物质, 就不会不断增生。

噬菌体只有跟正在繁殖的活细菌混合时才能增生。所以戴雷勒作出结论: 抗微生物体是本身不能增殖的真正寄生物。戴雷勒把它叫做噬细菌体(bacteriophage)(意思是能吞噬细菌的东西)。这个名称一直使用到现在。噬细菌体简称为噬菌体。

7·3·2 噬菌体的生命活动

戴雷勒的工作受到广泛注意。大家不禁想到, 也许可以用噬菌体来医治细菌感染的疾病(当时还没有发明抗菌素)。虽然至今

还没有直接用噬菌体来医病，但是噬菌体在别的方面却产生巨大影响。这就是噬菌体显示的生命活动和特性的知识，有助于研究其他病毒。农民和医生虽然特别关心植物和动物病毒，但是它是在复杂的动植物细胞内感染的，因此研究困难。研究噬菌体能阐明细胞的基本过程，就是遗传现象。

在 1939 年，马克斯·德尔布吕克 (Max Delbrück) 发表了噬菌体的生活史。噬菌体先附着在细菌上，20 分钟以后被侵染的细菌破裂，放出约 100 个子代噬菌体。那末在细菌溶化的 20 分钟里发生了些什么呢？为了解答这个疑问，在 1951 年道尔曼 (A. H. Doermann) 提出了在被噬菌体侵染的细菌溶液里加入氯化物，使细菌在自然溶化前破裂的方法。令人不解的是，在被侵染初期的细菌体内竟完全找不到噬菌体。连早先侵染细菌的噬菌体也没发现。开始出现噬菌体的时间是侵染后 10 分钟。

侵染噬菌体的消失意味着什么呢？1952 年的一个重要实验终于解答了这个问题。我们在叙述这个问题以前，再稍为说明一下噬菌体及其侵染。

在研究噬菌体的早期已经发现突变型。在噬菌体的突变型中，有的在侵染细菌上有细微变化，有的在形成噬菌斑时发生异常（有的噬菌斑很小，有的很大，有的噬菌斑周围模糊等）。噬菌体跟高等生物一样也会发生突变，它理应也跟高等生物一样是有基因的。到 1946 年才弄清楚噬菌体跟其他生物在遗传学上类似的事实。那年两位有名的噬菌体研究者马克斯·德尔布吕克和阿尔弗雷德·戴·赫尔希 (Alfred D. Hershey) 把基因不同的两个噬菌体突变型同时侵染细菌，发现出现遗传的重组体噬菌体。（象细菌和粗糙脉孢菌等微生物一样，噬菌体特别适于做遗传学实验。因为豌豆、果蝇、人和其他的生物在成对的染色体上有成对的基因，而噬菌体在仅有的 1 个染色体上只有 1 组基因。）

细菌被噬菌体侵染后发生什么变化呢？细菌好比小工厂，能生



马克斯·德尔布吕克



阿尔弗雷德·戴·赫尔希



萨尔瓦托尔·爱·卢里亚

图 7·6 加里福尼亚工科大学的马克斯·德尔布吕克、哈佛研究所的阿尔弗雷德·戴·赫尔希和麻省工科大学的萨尔瓦托尔·卢里亚在噬菌体侵染和噬菌体遗传学的研究方面开辟了崭新的科学道路。他们研究了早期学者所百思不解的问题，搞清了噬菌体侵染过程的本质。由于他们对噬菌体在细胞内增殖过程的研究作出了重要的贡献，1969 年三人同获诺贝尔医学生理学奖。（感谢诺贝尔财团）

产细菌增殖和分裂所必要的成分。这座细菌工厂是受蓝图，就是基因的指令和控制来生产的。但是当细菌被噬菌体侵染以后，这个工厂的蓝图就被噬菌体基因，即制造噬菌体的噬菌体蓝图取代。于是操作就变成生产噬菌体成分的流水作业。噬菌体的成分是什么呢？它的成分只有DNA和蛋白质两种。那末什么是噬菌体的基因，即噬菌体的蓝图呢？

在1952年，阿·戴·赫尔希和玛莎·蔡斯（Martha Chase）对这个问题作了正确的解答，同时还用它说明侵染噬菌体消失的原因。赫尔希指出，噬菌体在侵染细菌时，它的蛋白质部分留在外边，只有噬菌体的DNA进入细菌内部。

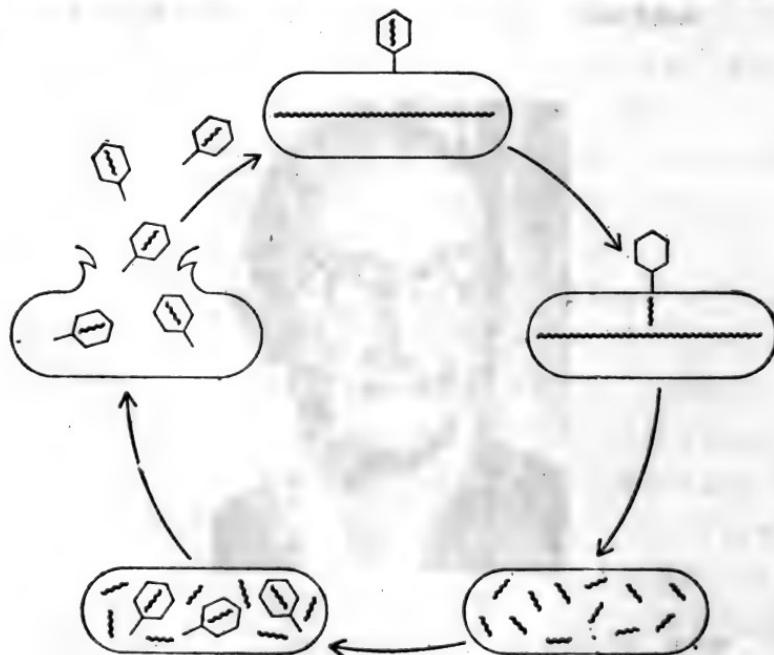


图 7-7 噬菌体在侵染细菌前先附着在细菌的细胞壁上。然后向寄主注射噬菌体的遗传物质，并在那里增殖（噬菌体破坏细菌的遗传物质）。约12分钟以后，在细菌里已有几个子代噬菌体装配完成。到25~35分钟时，细菌溶解，放出100个到200个有侵染性的子代噬菌体。

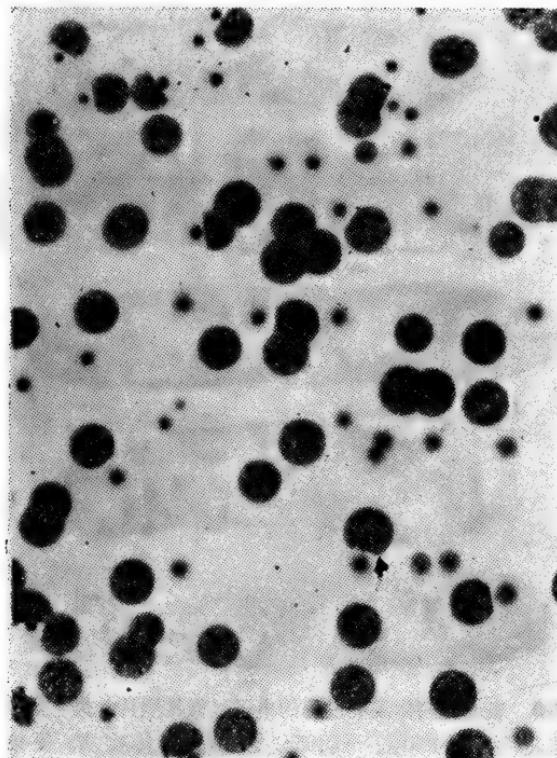


图 7-8 图上见到的斑点是噬菌体的噬菌斑。它是在细菌的薄层内形成的噬菌体群落(照片的白色背景是细菌层)。小的模糊的噬菌斑是正常的 T4 的噬菌斑。大的噬菌斑是叫做 rII 突变型形成的噬菌斑。(感谢西摩·本泽)

7·3·3 只有噬菌体 DNA 进入细菌体内

赫尔希的业已成为经典的实验, 使用的是有放射性的噬菌体, 它是由在放射性培养基中繁殖的细菌增殖的。加进培养基里的放射性同位素是³⁵S 和³²P。蛋白质含有硫, 而 DNA 不含硫。因此, 只有噬菌体的蛋白质是用³⁵S 标记的。另一方面, DNA 含有磷, 而蛋白质不含磷, 因此只有噬菌体的 DNA 被³²P 标记。

赫尔希先在没有放射性的培养基中培育细菌, 让它被有放射性的噬菌体侵染。在噬菌体附着菌体后, 用搅拌器(瓦林搅拌机)高速搅和, 再把受侵染的细菌用离心分离收集起来。



图 7-9 表示噬菌体侵染过程的电子显微镜照片。最上面的照片是未经侵染的细菌。透明部分是细菌的遗传物质。侵染后 2 分钟(从上数第二图), 细菌的遗传物质分散(这个图的右下方看到附着在细菌细胞壁上的噬菌体粒子)。侵染 8 分钟后(中间一张照片), 细菌内充满噬菌体的遗传物质和蛋白质。感染 20 分钟时(从下数第二图), 在细菌内开始出现子代噬菌体。侵染 30 分钟时(最下一张照片), 细菌内形成很多噬菌体粒子。(感谢 E. Kellenberger)

然后, 赫尔希测定侵染菌和离心上清液的放射性。他发现大部分放射性硫(^{35}S)存在在上清液里, 而大部分放射性磷(^{32}P)随着噬菌体 DNA 出现在侵染菌中。噬菌体蛋白质经搅拌器的强力搅拌从细菌表面脱离了, 对以后的侵染过程没有什么不良影响。赫尔希再精制了子代噬菌体, 发现子代噬菌体从有放射性的亲代噬菌体那里继承很多部分的 ^{32}P , 而子代噬菌体中发现的 ^{35}S 含量微乎其微。

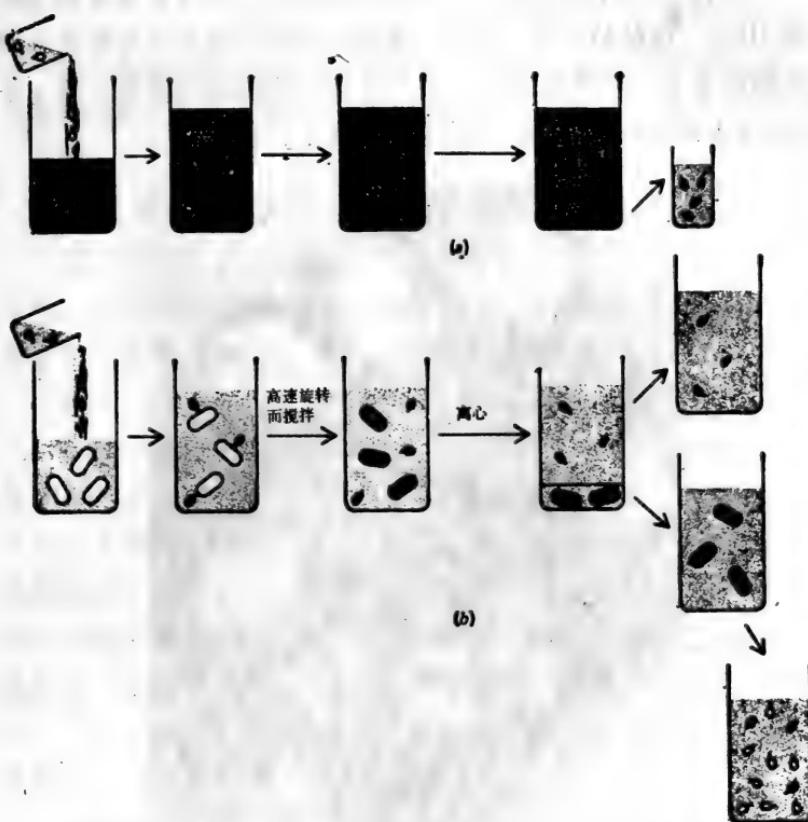


图 7-10 阿·赫尔希和玛莎·蔡斯的古典实验证明在噬菌体侵染而产生子代噬菌体时,起重要作用的是它的 DNA,而不是蛋白质。**(a)** 制备用放射性磷和硫标记的有放射性的噬菌体。把普通噬菌体加到在放射性培养基里繁殖的细菌中,噬菌体侵染有放射性的细菌,接着产生有放射性的子代噬菌体。这些子代用超离心分离精制。**(b)** 使有放射性的噬菌体侵染无放射性的细菌。使侵染了的细菌在高速旋转的搅拌机里激烈搅拌,然后用低速离心法使细菌沉淀下来。离心后分析上清液,发现放射性硫几乎全都留存在上清液里。只在噬菌体的蛋白质里含硫,因此以上结果表明,用高速旋转法得到的脱离细菌的噬菌体只是一些蛋白质空壳。另一方面,分析被侵染的细菌后发现,大部分放射磷都集中在那里。而且子代噬菌体中也含有较多放射性磷。含磷的只是噬菌体的 DNA,因此以上结果意味着,只有亲代噬菌体的 DNA 进入细菌,也只有亲代噬菌体的 DNA 移入子代噬菌体。结论:
噬菌体的蓝图是 DNA 而不是蛋白质。

噬菌体的蛋白质起什么作用呢？蛋白质在DNA和细菌相遇时包裹DNA，起保护作用。另外，噬菌体依靠蛋白质纤维附着在细菌的细胞壁上。噬菌体的蛋白质外壳起到注射器的作用。当它把DNA注入细菌以后，它的作用也就结束了。

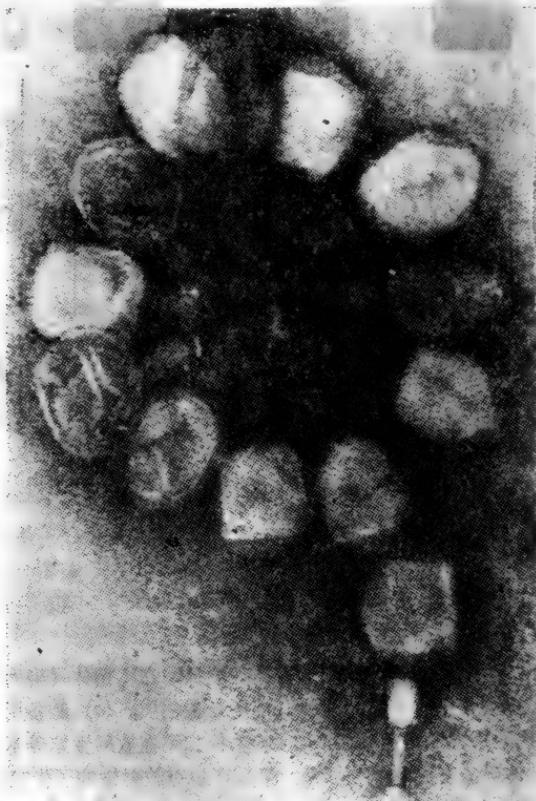


图 7-11 附着在细菌的细胞壁上的 T2 噬菌体粒子。噬菌体的 DNA 存在于六角形的头部。噬菌体头部的外侧，跟尾部一起叫做外壳(噬菌体外壳)，它是由蛋白质组成的。从这张电子显微镜照片上看到两个有象图 7-4 所示上下一样粗尾部的噬菌体。其他噬菌体的尾部，包括图下角游离的噬菌体是上粗下细的。这是由于尾鞘收缩，露出一部分尾管的缘故。尾鞘收缩时放出 DNA。这样，噬菌体附着在细胞壁上，DNA 就被逐出，正象向细菌内注射一样。(感谢 R. W. Horne)

只有噬菌体的 DNA 进入细菌。使细菌变成噬菌体生产工厂的仅仅是 DNA。传递给子代的也仅仅是 DNA。这里得出一个结论：噬菌体的基因是 DNA。噬菌体的基因的作用类似于其他生物的基因，所以可以这样说：一切基因都是由 DNA 组成的。

7.4 DNA 的真相

在 1953 年，人们的注意力开始集中到 DNA 上来了。生物化学家、X 射线结晶学家和遗传学家们，都为解开 DNA 的结构之谜进行了不懈的努力。

7.4.1 DNA 是最大的分子

已经知道，DNA 分子是巨大的聚合物。艾弗里估计，从肺炎双球菌分离到的有转化活性的 DNA，分子量大约是 500,000。除了两三个例外，这比任何蛋白质的分子量都要大。虽然艾弗里在精制 DNA 时非常小心，但实际上他得到的肺炎双球菌 DNA 只是它的断片。提炼 50 万分子量的 DNA 在当时虽然已是件了不起的事，但现在看来 50 万也只不过是 DNA 大分子中的一个断片。DNA 分子的长度超过它直径的 100 万倍，很容易被切断。即使搅动一下它的溶液，也容易使它断裂。

克服易断的好方法一个接一个提了出来，因而分离到的 DNA 分子也越来越大。赫尔希的有名实验中使用的名叫 T2 的噬菌体，只有 1 个 DNA 分子，分子量是 1 亿 2 千万。受 T2 噬菌体侵染的细菌也只有 1 个 DNA 分子。它的分子量比噬菌体的大 15 倍，也就是说它的 DNA 分子量大约是 15 亿。跟它相比，即使是已知的最大的蛋白质分子也不过是个矮子。

DNA 分子细而长，它的直径不超过大约 10 个原子，但它的长度却长得出奇。例如，细菌的 1 个 DNA，全长约有 1 毫米左右。比细菌本身的长度还要长 1000 倍的 DNA，细菌怎样装得下呢？这很巧妙，原来 DNA 分子的直径和体积非常小，只不过大约是细菌的

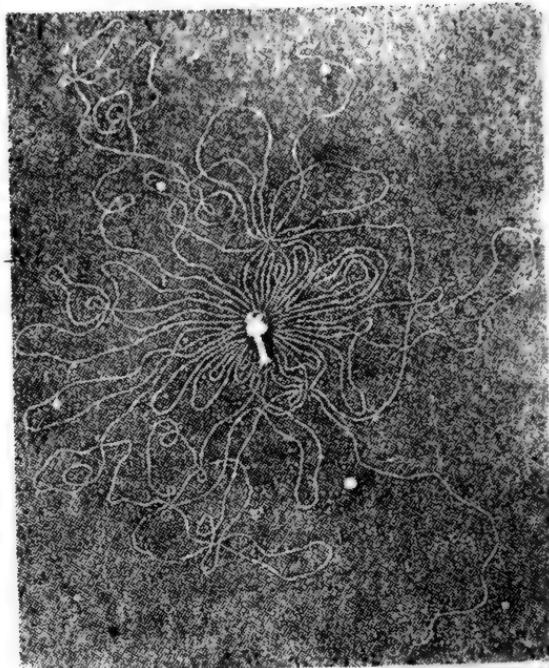


图 7-12 压碎 T_2 噬菌体的头部，看到惊人的象长丝状的 DNA 从头部放出。请注意这个巨大的 DNA 分子只有两个端点 (DNA 的分子量是 1 亿 2 千万)。(根据 A. K. Kleinschmidt et al, *Biochim Biophys Acta*, 61: 857 (1962))

五百分之一。

7·4·2 DNA 是 4 种碱基的聚合物

DNA 是由 4 种亚单位组成的聚合物。各亚单位是由 1 分子脱氧核糖、1 个磷酸基和 1 个碱基结合而成的。碱基是弱碱性的 4 种有机化合物，就是腺嘌呤(A)、胞嘧啶(C)、鸟嘌呤(G)和胸腺嘧啶(T)。相邻的亚单位靠核糖和磷酸连接。因此，DNA 分子是由核糖和磷酸交替连接成的长链，在链的核糖上连接的 4 种碱基 A、C、G、T 突出着。

在 1950 年初，哥伦比亚大学的生物化学家欧文·查加夫 (Erwin Chargaff) 把各种动植物的 DNA 和同种动物不同组织细

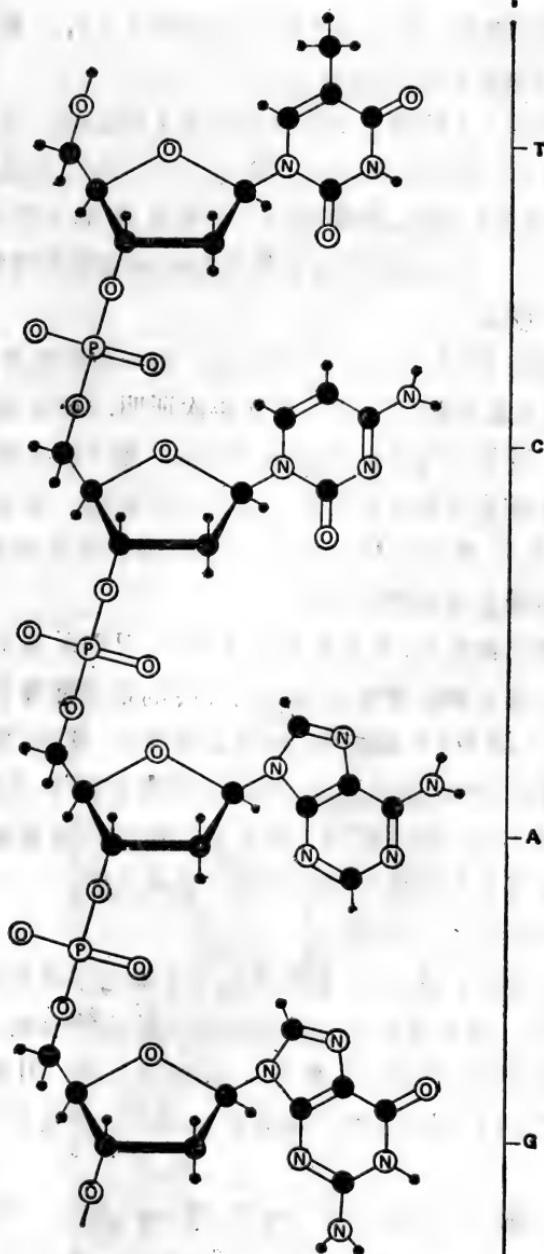


图 7-13 DNA 链的一部分, 示 T、C、A、G 碱基的结构(T: 胸腺嘧啶, C: 胞嘧啶, A: 腺嘌呤, G: 鸟嘌呤)。DNA 链的骨架由磷酸和糖(脱氧核糖)交替结合组成。碱基结合在糖上。本图是 DNA 的模式图。

胞中的 DNA 碱基组成，作了至今还没有的精密分析。根据实验结果，他否定了 DNA 的碱基是以 ACGTACGTACGT……有规则地重复排列的说法。4 种碱基不是成 1:1:1:1 的比的。它的比随着提取 DNA 的生物的不同而不同。例如人的 DNA，无论它来自肝脏、精子或其他组织细胞，腺嘌呤的含量都在 30% 上下（以下都表示摩尔百分比）。引起鸟患结核病的鸟型结核菌特别异常，腺嘌呤的含量只有 15%。

不同种生物的 DNA 的组成各不相同，同一种生物取自各种脏器的 DNA 组成基本相同。这些事实再次证明，DNA 是决定遗传的化学物质。正如查加夫的实验所启示的，如果碱基能作任何排列的话，DNA 就能具备从事细胞生活的必要信息。信息可以用 26 个罗马字母表示，或者用莫尔斯信号的滴、嗒和休止符表示。生物的信息也能用碱基的排列来表示。

查加夫感到吃惊的是，不论来自什么生物，DNA 分子中腺嘌呤的量（摩尔数）等于胸腺嘧啶的量，鸟嘌呤的量通常等于胞嘧啶的量。例如，在人的 DNA 碱基中，30% 是腺嘌呤，30% 是胸腺嘧啶，20% 是鸟嘌呤，20% 是胞嘧啶。鸟型结核菌中 15% 是腺嘌呤，15% 是胸腺嘧啶，35% 是鸟嘌呤，35% 是胞嘧啶。这难道是出于偶然吗？不，这正是解明 DNA 结构的极重要的关键。

7·4·3 DNA 是呈螺旋的

不仅生物化学家，而且 X 射线结晶学家都竞相研究 DNA 的结构。到 1953 年，人们在碱基和核糖的三维结构的形状，特别是在核糖、磷酸和碱基间的角度等方面，已有相当了解。但是还有障碍。为了拍摄好的 X 射线照片，必须使用晶体，但是 DNA 不能结晶。

为了不用晶体，X 射线结晶学家莫·休·弗·威尔金斯 (M. H. F. Wilkins) 用 DNA 的纤维来研究。他认为长形的 DNA 分子有纵向排列的倾向，所以容易变成纤维。他断定 DNA 分子有螺旋

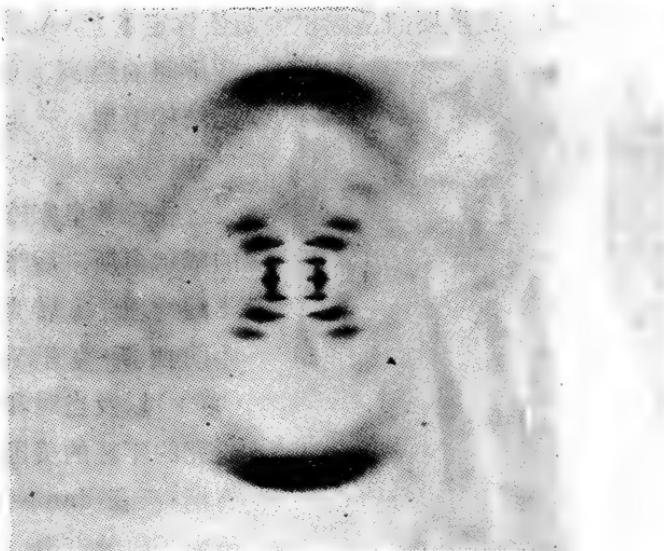


图 7-14 通过 DNA 纤维的 X 射线束在照片上形成的花样。根据这张照片，莫·休·弗·威尔金斯证实 DNA 有螺旋状结构，计算了螺旋的间隔距离。（感谢莫·休·弗·威尔金斯）

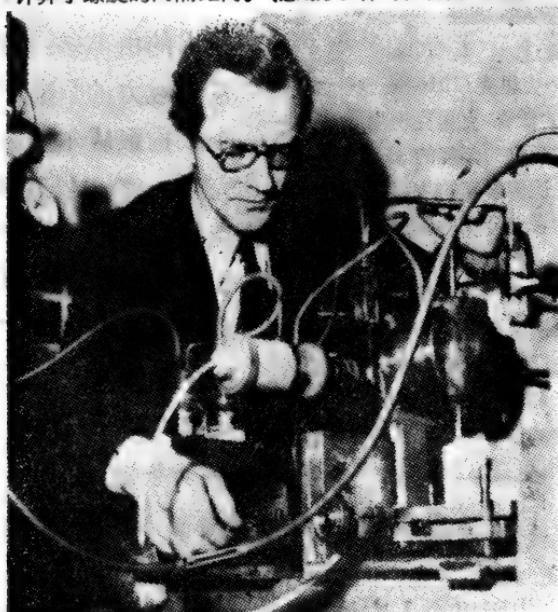


图 7-15 莫·休·弗·威尔金斯(1916~)和他的用来确定 DNA 分子结构的 X 射线晶体分析装置。（感谢 Central Office of Information）

卷曲的形状。更重要的是威尔金斯还肯定了 DNA 螺旋的直径和

螺旋间的距离。要制造 DNA 的结构模型，一定要适合这些尺寸。



图 7-16 詹·杜·沃森 (1928~)，他在跟弗朗西斯·克里克 (1916~)联合提出 DNA 结构的沃森-克里克模型时，还是一位刚刚取得学位的年轻的留学研究员。沃森受的是遗传学家的教育，克里克是物理学家。两者结合成的研究小组，在学业上取长补短，十分理想，使遗传物质的结构终于得到阐明。在 1962 年，沃森、克里克和威尔金斯由于重要发现，分别得到诺贝尔医学生理学奖。(感谢詹·杜·沃森)

在伦敦皇家专门学校研究的威尔金斯，后来跟从剑桥大学的物理学家转为生物学家的弗朗西斯·克里克 (Francis Crick) 以及当时和他一起从事研究的年轻的美国遗传学家詹姆斯·沃森 (James D. Watson) 研究了他的设想。沃森和克里克想出一个可能的 DNA 结构，那是继查加夫的实验结果以后提出的由碱基、核糖等组成的富有魅力的 DNA 三维结构。这个结构跟威尔金斯发现的尺寸完全一致。在 1953 年，沃森和克里克的 DNA 结构模型和威尔金斯的结晶学研究结果同时发表了，它震撼了全世界的生物学界。

7.4.4 DNA 是由两条互补的链组成的

沃森和克里克认为，DNA 不是由一条链，而是由两条平行的链组成的。两条链互相卷合，这就是著名的沃森-克里克双螺旋模型。

这个结构所以令人吃惊，不仅是因为它有螺旋结构，还在于两条 DNA 链有互补的性质。一条链有个 A，另一条链的相当位置

上就有一个 T。一条链上有 G, 另一条链的相应位置上就有 C。因此, 如果一条链上的碱基排列是 ACGTT, 另一条链就一定是 TGCAT。

A 和 T、G 和 C 总是配对成对的, 所以 A 和 T 的量(摩尔量)当然相等, G 的量也等于 C 的量。这样, 查加夫在 DNA 的碱基组成上发现的令人惊异的性质, 就得到很好的说明。

为什么 DNA 会形成这样特定的碱基对, 而不是其他的碱基对呢? 那是因为这些碱基适于相互结合的缘故。A 在通常情况下以两个氢键跟 T 结合, 而 G 跟 C 用 3 个氢键结合。碱基对象梯子的横档, 跟两条糖-磷酸链连接。其他碱基对不是太长就是太短, 不能组成正常的梯子。

A-T 间和 G-C 间的氢键把两条链连结起来。两链间的碱基又正确地成对结合。这样, DNA 就成为我们已知的唯一能自行复制的分子。

7·5 DNA 和遗传学

沃森和克里克作了如下保守的叙述: “我们提出的特异的碱基

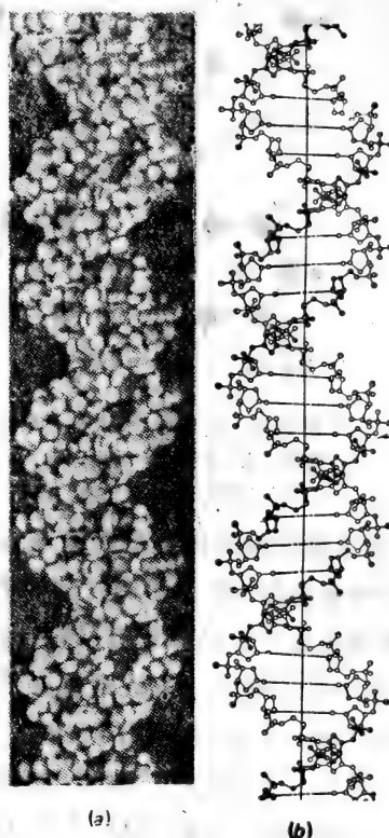


图 7-17 (a) DNA 的立体模型。(b) 投影图。由糖和磷酸结合而成的骨架互相盘旋卷曲, 形成有名的双重螺旋。碱基对存在于两链之间, 跟螺旋的方向成直角。(感谢莫·休·弗·威尔金斯)

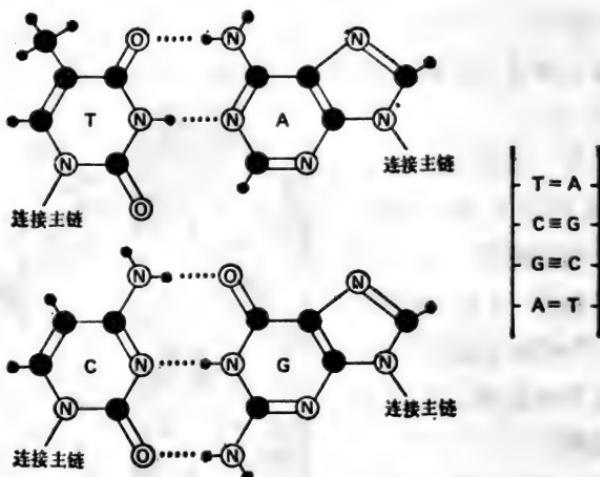


图 7-18 双螺旋 DNA 的两条互补链由氢键连接。T(胸腺嘧啶)和 A(腺嘌呤)之间形成 2 个氢键, C(胞嘧啶)和 G(鸟嘌呤)之间形成 3 个氢键。本图是双螺旋 DNA 的模型图。

对,对于遗传物质的复制机构不是没有启示的”。子细胞把母细胞的遗传物质即 DNA 正确复制的机理是什么呢?原来母 DNA 分子的两条链先分成两条单链。然后在每条单链上合成相对应的链。这样,从一个双链分子生成跟母分子相同的 2 个双链分子,它们分别有母链中一条链(参看图 7-19)。

通常,子细胞接受跟母细胞相同的基因,但极少数会发生突变。也就是说,2 个新的 DNA 分子通常是由母分子正确复制成的,很少发生错误。从碱基的化学研究中发现,偶尔也会发生,A 错误地以氢键跟 C 配对,G 跟 T 配对。有这种异常配对的 DNA 分子,跟复制时的两个子分子不同。就是一方的分子是 A—T 对,另一方的分子却是 G—C 对。沃森和克里克暗示:在遗传学家所说的突变型中,至少部分是由于碱基配对发生错误而引起的(参看图 7-20)。

基因的作用是什么呢?遗传学家曾经提出一个基因一个蛋白质的理论。那就是说 DNA 链上的碱基排列有密码的作用,它决

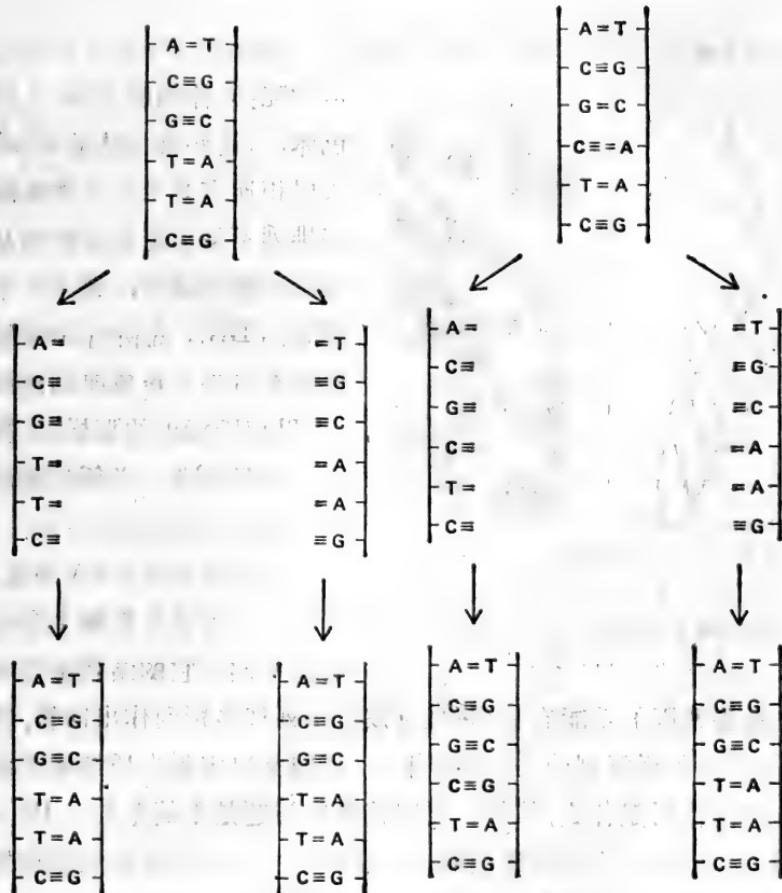


图 7-19 沃森和克里克用 DNA 双链的碱基互补来解释遗传物质的复制机理。DNA 的两条链分离后，各链的碱基排列能指令合成新的互补链的碱基排列。

图 7-20 沃森和克里克认为，突变是由于 DNA 在复制时发生错误而引起的。上图的碱基 A 不是跟 T 配对，而错误地跟 C 配对。这样的 DNA 一经复制，两条 DNA 子链中的一条就含有一对错误的碱基对。它不是正常的 A-T 对，而是 G-C 对。

定蛋白质的氨基酸排列。DNA 只有 4 种碱基，但它的排列方法却决定构成蛋白质的 20 种氨基酸的排列。情况确实这样，一组碱基一定分别决定跟它对应的氨基酸，这正好跟嗒、滴的组合决定字

母一样。

碱基排列是表达细胞遗传性的语言。细胞的 DNA 有什么信息呢?

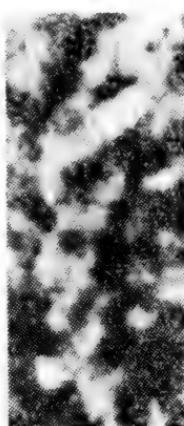
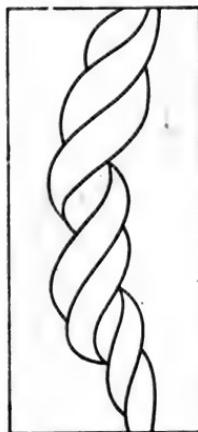


图 7-21 用电子显微镜放大约 660 万倍的部分 DNA 分子照片。看到 DNA 链呈互相卷曲的螺旋状结构。(感谢 Jack Griffith 和 James Bonner)

人体细胞有 46 个染色体。(这些染色体的 DNA 头尾相连有 2 米长!)如果碱基排列不是决定氨基酸而是决定英语的字母, 那末 1 个细胞的 DNA 就相当 1000 册厚的教科书。正象弗朗西斯·克里克所指出的那样, 生物为了本身需要, 必须具备形成生物的大量信息。

遗传物质的 DNA 构造, 是用化学语言来理解生命的必要关键。它的结构密切和

清楚地跟基因的功能有关, 并且应该对下列许多疑问作出回答: 例如, 基因是怎样复制的, 突变是什么, 基因是决定蛋白质结构的细胞蓝图的作用是什么, 等等。要回答这些问题并不简单的。DNA 的机能, 留待今后用更详细的实验来证明。在下一章里要叙述发现 DNA 结构给生物研究上带来多大的发展。

8 DNA 的复制和重组

生命的特性就是生长和复制。1个细菌生长而分裂，形成2个新的细菌。1个受精卵分裂又分裂，按照染色体上注定的复杂命运安排，会发育成一个人。

为了复制，染色体中个体和决定种的蓝图必须原封不动地、一无差错地从细胞到细胞一代代传下去。这里的蓝图就是基因的集合。在细胞分裂时，子细胞必须抄写各个基因，就是接受正确的复

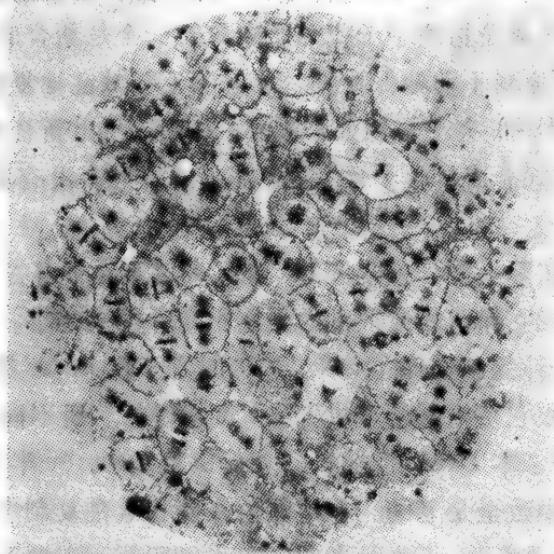


图 8-1 白鳟的细胞分裂照片。细胞分裂是地球上生命延续所必不可少的现象。在细胞增殖的同时伴随着基因的复制。基因是细胞的蓝图，它存在于染色体中。本照片显示细胞分裂的各个阶段。(感谢 CCM General Biological, Inc., "Turtox Collection")

制。基因是怎样被复制的呢？基因是 DNA，那么 DNA 又是怎样被复制的呢？

8.1 DNA 是怎样复制的

沃森和克里克在弄清 DNA 的结构时，想来对这个问题已经作出解答。亲本 DNA 的两条链分开后，分别用作合成跟它相补的链的模板。这样，1 个 DNA 分子变成 2 个 DNA 分子，而且跟原来的分子相同。其中子代 DNA 的一条链是新的，另一条是从父母那儿继承的。沃森-克里克的 DNA 复制方式叫做半保留复制方式，就是说，原来互补的亲代 DNA 分子中的一半仍然按照原来样子由子代保存。

DNA 果真是按照半保留地复制的吗？能不能用保留方式复制呢？保留方式就是指两个子代分子中只有一个是新合成的，另一个以亲代分子原封不动地保存着。复制能不能散乱地复制呢？也就是说，亲本 DNA 会不会先分解成小的断片，再由新合成的断片一起以连接方式合成 2 个子代 DNA 呢？或者还有没有其他的复制方式呢？

DNA 实际上是怎样复制的，这只有用实验来解答。然而，要区别半保留的、保留的或散乱的复制不是件容易的事。

所有三种复制方式在 DNA 加倍时，子代 DNA 都是由亲代 DNA 以及跟它等量的新合成的 DNA 组成的。所不同的是在子代分子中的亲本 DNA 的分布。在保留复制中，一半子代分子全是新的，一半数全是老的。在半保留复制和散乱复制中，所有子代分子中一半是新的，一半是老的。当半保留复制和散乱复制中，子代分子再一次复制时就能够区别了。如果是半保留复制，它孙代的半数跟子代分子一样，一半链是新的，另一半链是祖父母的老链。而孙代的另一半完全是新合成的。在散乱复制中，孙代 DNA 的四分之一来自祖父母分子，另外四分之三是新合成的

(参看图 8-2)。

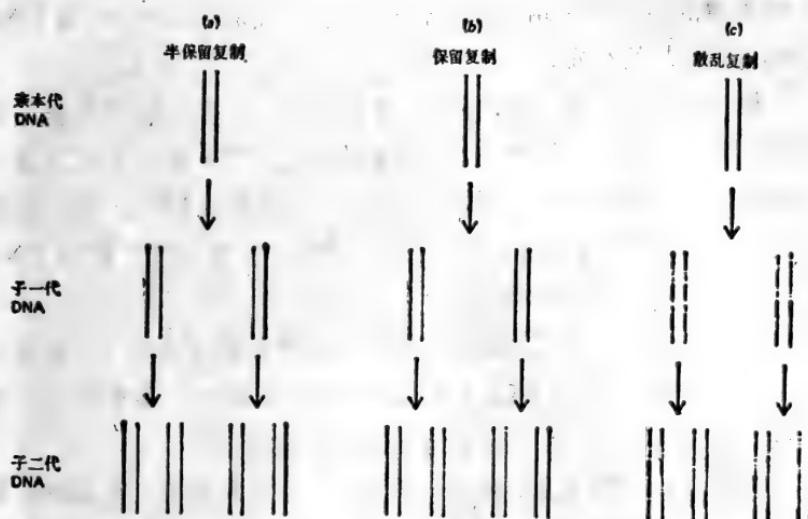


图 8-2 DNA 复制的三种可能性。**(a)** 沃森和克里克提出的 DNA 的半保留复制。亲本 DNA 的两条互补链先分离, 各以此为模板合成相补的新链。因此, 子代 DNA 是由一条亲本 DNA 链和一条新合成的 DNA 链组成的。**(b)** 保留复制。亲代 DNA 原封不动地被保存着。子代分子中有一个来自亲代, 另一个子代分子的两条链是新合成的。**(c)** 散乱复制。亲本 DNA 断裂成小片, 原封不动地渗进子代的部分 DNA 分子中。子代的另一部分DNA是新合成的。

8.2 细菌 DNA 的复制

要确定 DNA 怎样复制, 就有必要考虑怎样区别亲代 DNA 和子代 DNA 的方法。此外, 由于亲代 DNA 和新 DNA 的包含方法不同, 还要找到分开 DNA 分子的方法。1957 年加里福尼亚工科大学的马特·梅塞尔森 (Matt Meselson) 和弗兰克·斯塔尔 (Frank Stahl) 为完成这些了不起的实验找到了窍门。梅塞尔森和斯塔尔用重的稳定同位素 ^{15}N 取代普通氮原子 ^{14}N 而标记的硫酸铵 $[(^{15}\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$, 把它加入合成培养基中培育细菌。DNA 中含有碳、氧、氢、磷和氮元素, 氮约占 DNA 重量的 15%。原子量 15 的氮原子取代原子量 14 的氮原子, 生成重 DNA, 它的密度比正常的

轻 DNA 约大 1%。梅塞尔森和斯塔尔把细菌从重的¹⁵N 培养基移到普通的轻的¹⁴N 培养基中，研究第 1 代和第 2 代细菌 DNA 中的重 DNA 的分布。

根据沃森和克里克的半保留复制方式，细菌在轻培养基中倍增后，重的亲代 DNA 消失，1 条重的亲代 DNA 链就变成 2 条一半由轻的新链组成的两个 DNA 分子。这种杂种 DNA，它的密度应比亲代重 DNA 的密度小 0.5%，一定处在重 DNA 和轻 DNA 密度的中间（参看图 8-2）。

散乱复制的结果也相同，重的亲代 DNA 也完全消失，变成中间密度的杂种 DNA（不过这种杂种 DNA 不是由一条重链和一条轻链组成的，而是由断续的重链和轻链接成的）。

如果复制是保留的，重的亲代 DNA 照原样存在，还有跟它等量的新合成的轻 DNA。就是有密度相差 1% 的两种不同的 DNA。

8·2·1 密度梯度离心分离

怎样区别密度差是 0.5% 或充其量只有 1% 的分子呢？梅塞尔森、斯塔尔和杰劳姆·维诺格拉特 (Jerome Vinograd) 又共同巧妙地解决了这个问题。他们使用超离心机。普通的离心机每分钟大约只有几千转，能使细菌那样大小的物体沉淀已经是了不起了。超离心机每分钟有 5 万转，甚至 5 万转以上，它有仅使大分子沉淀的离心力。DNA 也能用超离心机沉淀。

盐类分子即使用超离心机也不沉淀。梅塞尔松、斯塔尔和维诺格拉特在试验时发现近离心管底部的盐浓度增大，他们很好地利用这一点。盐浓度在离心管底部大而在上面小，这意味着溶液的密度下面大而上面小，就是超离心机旋转时盐溶液形成密度梯度。这样，就找到分离只有微小密度差的 DNA 分子的方法。

氯化铯 [CsCl，是跟氯化钠 (NaCl，即食盐) 同类的物质] 溶液的浓度适当时，能得到跟 DNA 相同的密度。这种溶液在高速下离心几小时以后形成浓度梯度，在离心管中部的密度跟离心前原来

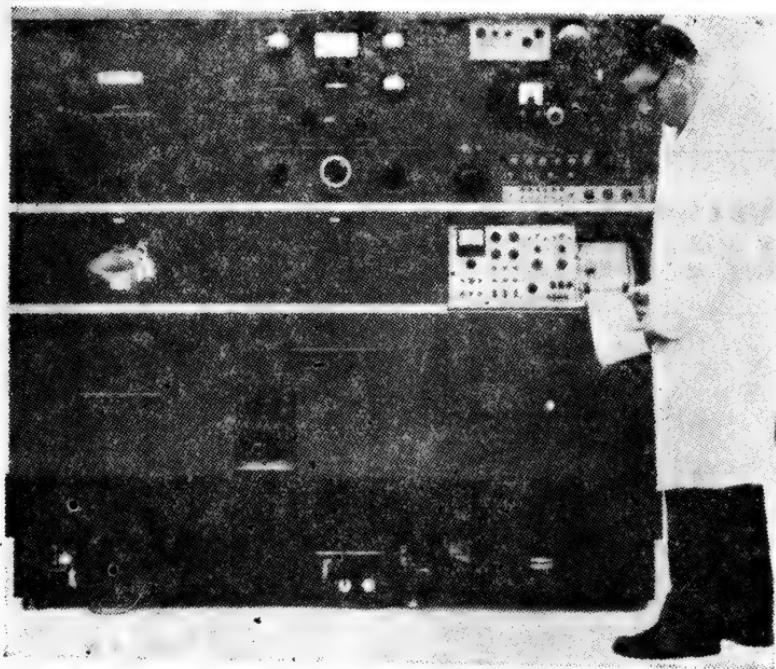


图 8-3 本图表示梅塞尔松、斯塔尔和维诺格拉特等人用分析用的超离心机做 DNA 复制的实验。离心溶液装在离心管里。它的两侧装有玻璃板(图中没有表示)。把离心管插入离心机空穴中。离心机的左边是内脏部位。离心管用一根金属丝吊在电动机上。分析用的超离心机能一边转动一边拍摄溶液的照片。这样就能观察沉降中的状态,再来研究它。

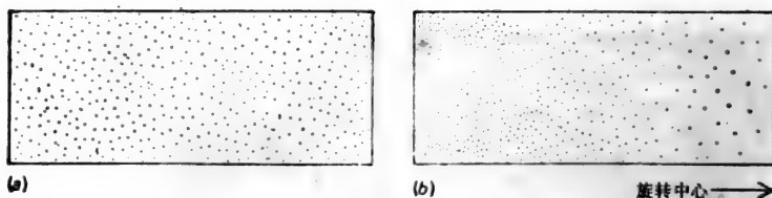


图 8-4 密度梯度的形成。(a) 在离心机中, 开始呈均匀的盐溶液。(b) 高速转动而离心时, 溶液里的盐向离心管底浓缩, 形成浓度的梯度。这就是密度梯度。离心管中部的盐浓度等于最初的浓度, 从转动中心向离心管的底部浓度增大, 朝向液面的浓度降低。

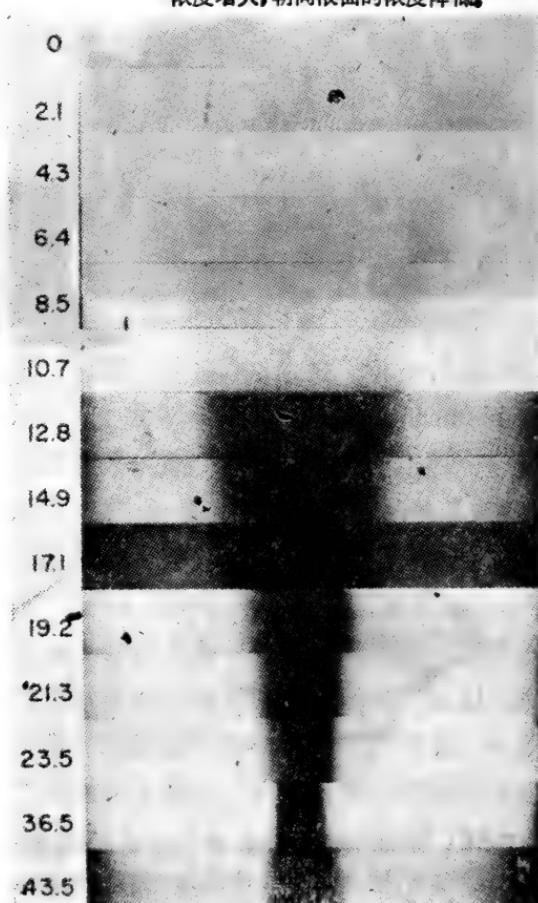


图 8-5 离心机转动的不同时间内拍摄的照片。DNA 在氯化铯密度梯度的不同地点聚集成带。随着梯度的形成, DNA 聚集在氯化铯溶液密度跟它本身密度相等的地方, 图上是中央部分。(感谢马特·梅塞尔森)

的溶液密度相等，在中部以上的密度比这个密度小，中部以下的密度比这个密度大。

除氯化铯以外，如果 DNA 也能溶解，随着形成浓度梯度，离心管上方的 DNA 溶在密度比它小的溶液里，密度增大而沉向底部，相反，在管底部的 DNA 溶于比自己密度大的溶液里，象奶油那样向上浮。结果是最后所有的 DNA 在 DNA 密度跟溶液密度相等的中央部分聚集成层。如果 DNA 密度稍有不同，就在这里略微向上或略微向下处聚集成层。

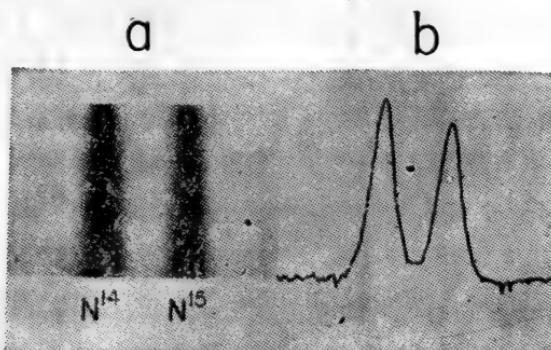


图 8-6 重 DNA 和轻 DNA 的谱带。轻(¹⁴N)DNA 和重(¹⁵N)DNA 在氯化铯的密度梯度中聚集在不同的地点。
(a) 旋转中的离心管照片。(b) 用密度计记录的曲线，能由它算出各自 DNA 的密度。(感谢马特·梅塞尔森)

在那里，原来氯化铯溶液的密度，即离心管中央的密度如果等于重的 ¹⁵N-DNA 密度，重的 ¹⁵N-DNA 就在中央聚集成层。而轻的 ¹⁴N-DNA 在重的 DNA 的稍上方即溶液密度稍小的地方聚集成层。杂种的子代 DNA 具有重 DNA 和轻 DNA 中间的密度，所以在两者之间聚集成层。

把这种技术叫做密度梯度离心。这种技术为证实沃森-克里克在四年前预测的 DNA 半保留复制提供了实验证明。

8.2.2 细菌 DNA 的半保留复制

在含有重的 ¹⁵N 培养基里繁殖了几代的细菌中提取重的

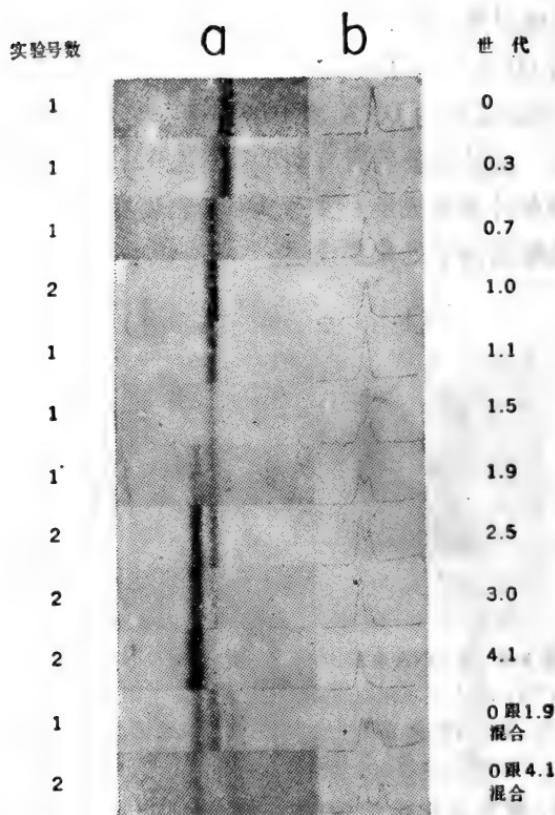


图 8-7 本实验结果证实沃森-克里克所设想的 DNA 的半保留复制。把细菌放在重的培养基中增殖，再移植到轻的培养基里。把这作为 0 时间。然后，在各种时间内从增殖中的培养基里取出细菌。在氯化铯溶液中用密度梯度离心求这些细菌的 DNA 的密度以及重的亲代 DNA 的量。实验开始时(0 代)，这种细菌的 DNA 全部属重型(密度从左向右增大)。当轻的培养基中的细菌数增殖一倍时(第 1 代)，全部 DNA 有重 DNA 和轻 DNA 的中间密度。这表示子代 DNA 的链一半是亲本 DNA 链，一半是新合成的轻 DNA 链。最后，中间密度的杂种 DNA 仍留有原有的量，但是新合成的轻 DNA 逐渐增多。(感谢马特·梅塞尔森)

DNA, 这是密度大的亲代 DNA。此外, 把同样在含¹⁵N 的培养基中繁殖几代的细菌, 移种到普通培养基中去, 在不同时间以后取出增殖中的部分细菌, 提取 DNA。再用密度梯度离心法分析这些 DNA。

梅塞尔森和斯塔尔发现一个事实: 当细菌在轻的培养基中长期增殖以后, 重的 DNA 减少, 杂种的子代 DNA 增多。当细菌在轻培养基里刚好繁殖一代时, 即细菌数正好增加一倍时, 重的亲代 DNA 消失, 全部变成杂种的子代 DNA。如果长期在轻的培养基上繁殖, 除了杂种子代 DNA, 完全轻的 DNA 逐渐增多(参看图 8-7)。

“从本实验条件下得到的有关 DNA 复制的结果中, 我们可得出如下结论”, 梅塞尔森和斯塔尔概括地写下要特别注意的几点:

“1. DNA 分子中的氮原子均等地分配在两个亚单位中, 即使经过无数代繁殖, 它仍然被保留。

2. 复制的结果, 各子代分子继承亲代分子中的一个亚单位。

这个实验结果跟沃森-克里克预想的 DNA 复制的模型是很一致的。”

8.3 DNA 的解链

DNA 的复制是复杂的, 它提出大部分未解决的问题, 但是那是 DNA 构造上特有的问题。例如, 两条亲链是怎样分开的?

这所以成为问题, 因为 DNA 的两条链是象双股的电线或缝线那样互相卷合的。解开线端, 两根线就能分离。拉住一端的两个线头, 线的另一端会旋转, 每拉一次, 就解链旋转一次。同样, 要解开 DNA 的双链, 就得反旋。解开细菌的 DNA 要反旋 50 万次。

在 1970 年初, 在噬菌体、细菌和动物细胞里发现了叫做解链酶(unwindase)的新酶。这种酶能解开双链 DNA, 使它能进行复制。在复制中 DNA 有没有防止乱转乱旋的特殊机理呢? 还什么

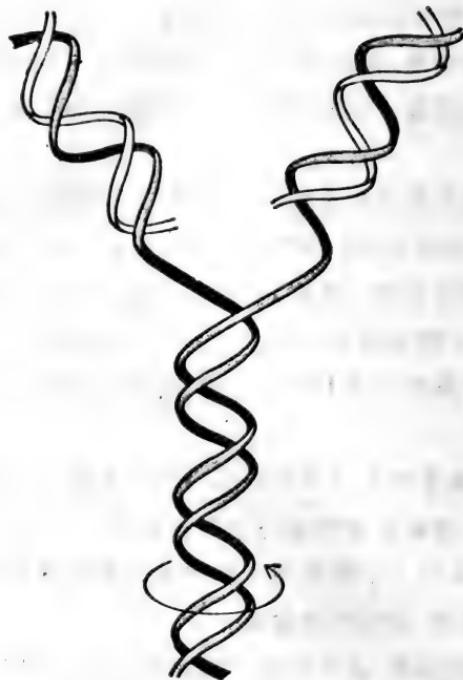


图 8-8 要复制DNA，亲代DNA的双链必须会解链。DNA双链是相互卷合的，因此解链时复制分子的一端必定旋转。

也没有发现。

8·4 DNA 的酶合成

组成DNA链骨架的戊糖分子是不对称的，所以DNA链在化学上有方向性。（从大拇指转向小指跟从小指转向大姆指是不一样的。同样，从1号碳原子转向5号碳原子跟从5号碳原子转向1号碳原子也是不同的。）DNA分子的两条互补链的方向是相反的。如果一条向“上”，另一条就向“下”。所以在DNA分子复制的时候，新链也必须从相反方向复制起。就是“向上”的链一定复制成“向下”的互补链，而“向下”的链一定复制成“向上”链。

到底一种酶能不能按两个方向合成“向上”和“向下”的两条新 DNA 链呢？这是很难想象的。可是只发现一种 DNA 合成酶，它只能以 4 种碱基为原料按一个方向合成 DNA。

如果复制开始前亲代 DNA 的链能各自完全分开，那就不存在什么问题。因为 DNA 合成酶可以从一条链的一端开始合成，也可以从互补链的另一个末端开始合成，同时合成有方向性的两条链（见图 8-9 a 箭头的方向）。实际上 DNA 老链一边分开一边合成两条新链。这时一定一个“上向”，另一个“下向”地合成。

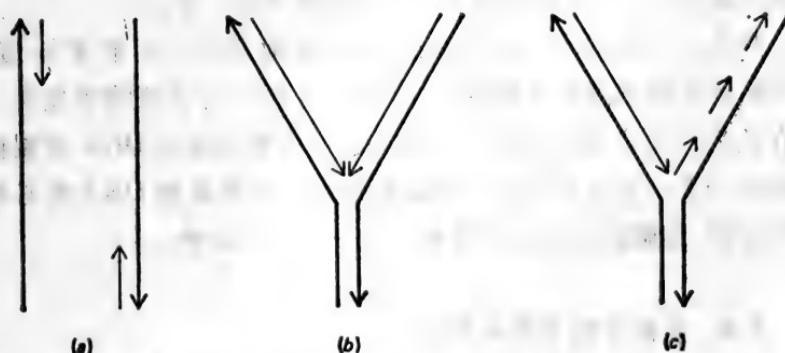


图 8-9 DNA 的两条互补链在化学上是反方向的。因此，DNA 分子复制时新产生的链也应该是逆向的。(a) 两条新 DNA 链在复制时，事先完全解链，就不存在什么问题。只要从各个链的相反的末端，用单一的酶就能合成。(b) 为了从两条老链的末端面向分歧点合成各条新链，就必须有分别按反方向来合成链的两种酶。(c) 可是实际上只有一种酶。因此，恐怕一条新链按一个方向合成，为了另一条新链能按同一方向合成，一定要进行分段性合成。

随着亲代 DNA 链的分开，陆续合成新的 DNA 断片。

怎么会这样的呢？随着老链的分开，新链是逐段逐段合成的吗？显然这是可能的，但是如果不能增加有关 DNA 合成酶的知识，是不能清楚地解答这个问题的。虽然作了广泛的研究，但是对这种重要的酶还不太清楚。

1956 年阿瑟·科恩伯格 (Arthur Kornberg) 发现 DNA 的一种合成酶，它叫做 DNA 聚合酶，它存在于任何细胞里。即使在试

管里也能使碱基聚合，重新合成 DNA，只要试管里有用作模板的 DNA。可是科恩伯格的酶只能合成分枝的 DNA，还不能合成有生物活性的 DNA。因此有人怀疑这种酶能不能在细胞里合成 DNA，但是谁也没有成功地发现其他酶。

1970 年约翰·凯恩斯(John Cairns)发现了不能合成科恩伯格酶的细菌突变型。可是这种细菌的 DNA 仍能正常地合成。由此看来，科恩伯格的酶不是细胞里的 DNA 合成酶，只是能在试管里合成 DNA。现在查明，这种酶是一类能修复由紫外线和宇宙线等照射造成的 DNA 损伤的 DNA 修复酶中的一种。

那么真正的 DNA 多聚酶到底在什么地方呢？后来才知道，这种酶牢牢地粘附在细胞膜上，因此直到 1970 年还没有被发现。现在认为，DNA 的合成酶是巧妙的、有多种功能的 DNA 复制机构中的一个，或者它是由一群酶进行的。作为复制 DNA 所必需的复合物，细胞膜起什么作用呢？这一点还不清楚。

8.5 复制中的 DNA 形状

在 1963 年，约翰·凯恩斯成功地“捉住”了复制中的 DNA 分子。他利用叫做放射自显影(autoradiography)的技术，使 DNA 在复制中自行摄影。

凯恩斯先把用氢的放射性同位素氚(^3H)标志的 DNA 碱基胸腺嘧啶(T)放在培养基里培育细菌，制备有放射性的 DNA。在这种培养基上合成的 DNA 含有用氚标记的胸腺嘧啶。把这种有放射性的 DNA 小心地放在显微镜的载玻片上加以扩展，并在它的上面罩上照相底片，在暗室里放置 2 个月。在这期间衰变原子放出的放射线在底片上感光，形成小点。这样的底片一经显影，有放射性的 DNA 分子呈现由小黑点连起来的丝。

8.5.1 细菌的 DNA——有轮的环(有两个分歧点的复合环
直线状的 DNA 分子在复制时想来是呈 Y 字形的。但是凯)



图 8-10 约翰·凯恩斯发现, 细菌的 DNA 分子呈环状, 它在复制中出现一个环轮。把细菌在用氚标记的胸腺嘧啶培养基上繁殖后的 DNA 展开在照相底片上, 氚原子衰变而使底片感光, DNA 分子成为连接的黑点。(右上角是它的描绘图。虚线部分黑点少, 表示只有一条链含有氚)。(感谢约翰·凯恩斯)

恩斯见到的是一个有轮的环(有两个分歧点的复合环)。测出放射自显影得到的环的长度大约是 1 毫米。根据这个结果, 凯恩斯算出这个细菌的全部染色体是分子量大约 20 亿的 1 个环状 DNA。

凯恩斯当时认为这个巨大的 DNA 环的复制是从某点开始, 朝一个方向前进, 再返回到某点的。但是现在看来, 细菌 DNA 似乎是由某点朝两个方向复制的。

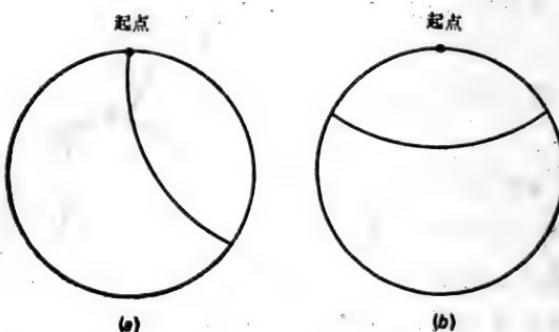


图 8-11 环状 DNA 的复制中, (a) 复制点从起点朝一个方向返回或者 (b) 从起点朝两个方向复制。

8.5.2 环状 DNA 和滚环式复制

在 1960 年底, 制备用于电子显微镜检查的 DNA 试样的技术有了进展。因此确证 DNA 一般呈环状。无论是细菌 DNA 还是各种噬菌体 DNA、各种动物病毒的 DNA 以及线粒体的 DNA, 全都是环状的。有一种 λ 噬菌体的 DNA, 在噬菌体粒子内虽然呈直线状, 而进入细菌体内后呈环状。所以会这样, 是因为在 λ 噬菌体 DNA 的两端有粘性末端(参看图 8-12)。

在 λ 噬菌体 DNA 的两端, 一条链总比另一条链多 12 个碱基。这一条链部分是互补的。因此, DNA 分子一端的单链部分和另一端的单链部分通过碱基连接而粘合, 形成环状。再加上连接酶的作用, 把缺口接起来, 形成完全的环状双链结构。

凯恩斯指出的有轮的环(有两个分歧点的复合环), 这种构造被认为是细菌 DNA、动物病毒和 λ 噬菌体 DNA 的复制方式。但是其他噬菌体的复制和被噬菌体接合中的细菌 DNA 的复制, 似乎采用第二种复制方式。那就是 1968 年哈佛大学的戴维·德雷斯勒(David Dressler)和沃尔特·吉尔伯特(Walter Gilbert)所命名的滚环式(rolling circle model)复制。

在滚环式复制中 DNA 也呈环状, 这是根本的。根据这点, 复

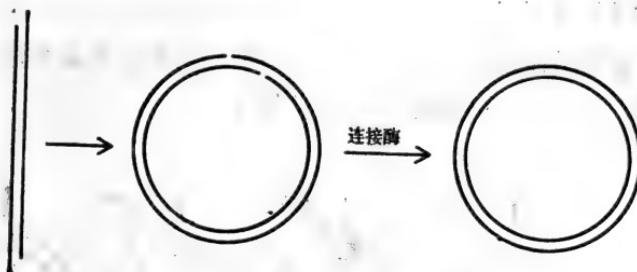


图 8-12 λ 噬菌体的 DNA 在噬菌体内呈直线形。它有两个粘性末端，它进入细菌体后粘合成环。在线形 DNA 的两端，一条 DNA 链的比另一条的长，这条单链是部分互补的。因此，生成碱基对而互相粘着，形成环状分子。然后依靠连接酶作用，隙缝闭合成环。

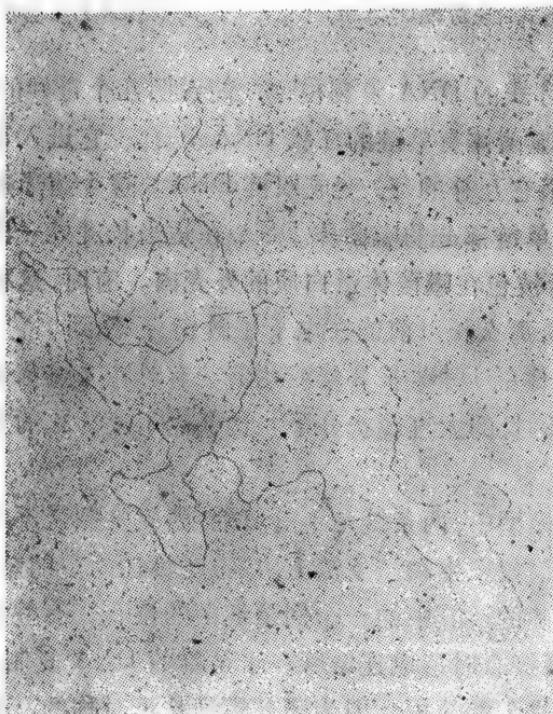


图 8-13 λ 噬菌体 DNA 在复制中的电子显微镜照片。它跟凯恩斯发现的放射自显影图相同，呈环轮状。(感谢戴维·德雷斯勒)

制中的 DNA 分子的一条单链常常保持环状，叫做滚环。另一条单链在某出发点上被切断。断头的一端离开滚环，变成合成新链的模板。另一端裸露，以滚环为模板伸展下去。

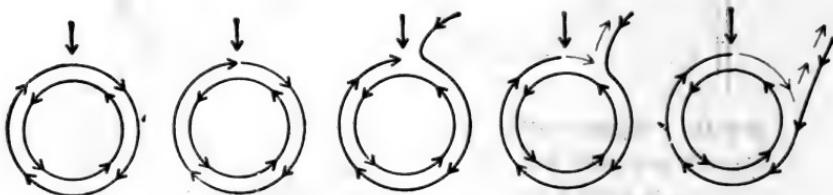


图 8-14 DNA 复制的滚环模型。双链环状 DNA 中的一条链被切断。缺口的一端向外伸出。在裸露的环形部分和伸出部分以互补的形式合成新的 DNA 链。(这时 DNA 照理是断片合成的。)

这种滚环式的 DNA 复制模型，能说明几个奇妙的现象。例如， ϕ X174 噬菌体有单链的环状 DNA 分子。它进入寄主细菌内以后，合成跟它互补的环，变成双链 DNA。这个新形成的链变成滚环。然后单链部分的噬菌体 DNA 在适当长度处一段一段地被切断，成环后被包在噬菌体蛋白质的外壳内。有时，这种链被切成噬菌体 DNA 那么长以前能在电子显微镜下看到。它约比普通 ϕ X 174 噬菌体的 DNA 长 2 倍或几倍。有时在 λ 噬菌体材料中也能看到有几倍长的大直线状分子。这些能用滚环式的复制模型来解释。

在滚环模型中，两条链是不等价的，因此复制是不对称的。复制的开始点仅仅发生在一条链上。从不对称性断定的结论中，有些被证明是正确的。其中的一个例是细菌的接合。有些细菌有雌雄的区别，两者接合时形成连结管。于是雄的 DNA 复制，它的一条链的模制品进入雌体中。因为滚环模型是不对称的，所以也只有剥落的单链进入雌体。只有单链进入雌体，这一点也已经在实验中得到证明。

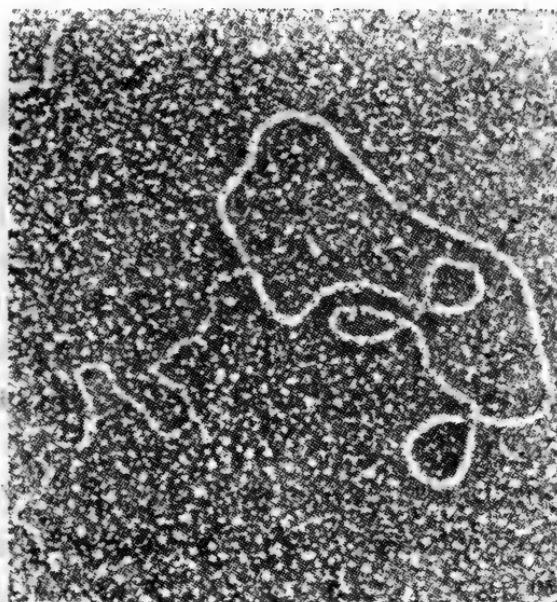


图 8-15 复制中的 ϕ X 174 噬菌体的 DNA。在双链的滚环上拖有一条单链的尾部。随着裸露的滚环部分被合成新的互补的 DNA，单链的延长尾部剥落并切成适当的长度。当外面被蛋白质包裹后就成为子代噬菌体粒子。(感谢戴维·德雷斯勒)

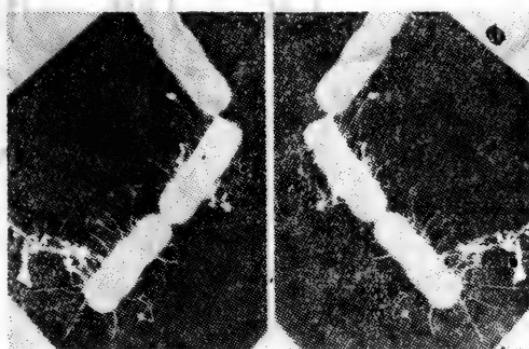


图 8-16 接合中的细菌立体照片。分裂中的雄性细菌周身布满纤毛。雄性被 λ 噬菌体以吸附法固定。四个 λ 噬菌体象泡似的用它细长的尾部附着在雄体上。细菌的两端由连结管连接。雄性的 DNA 通过连结管移入雌体。这照片的看法参照第 75 页图 8-25。(感谢 T. F. Anderson, E. L. Wollman 和 F. Jacob)

8.5.3 其他多种复制方式

在 1972 年，有人又发现另外两种 DNA 复制方式。加里福尼亞工科大学的杰劳姆·维诺格拉特，把线粒体 DNA 在电子显微镜下的各种复制图形进行排列比较，解出了它的复制方式。

线粒体环状 DNA 的两条链密度不同（密度所以不同，是因为两条链的各个碱基组成是不同的），因此能在氯化铯溶液中用密度梯度离心法分离。一条叫轻链，一条叫重链。复制是从轻链的特定的一点上开始的，朝一个方向前进，取代不发生复制的重链的原有位置。当轻链复制到 60% 时，重链开始复制，这时大的单链环的一部分已变成双链。

当然，轻链的复制比重链的复制，结束要早得多。在轻链复制即将结束以前，两个环分离，一个是由轻链复制成的双链环，另一个是正在复制的重链。重链在复制完成后也变成为双链的环。

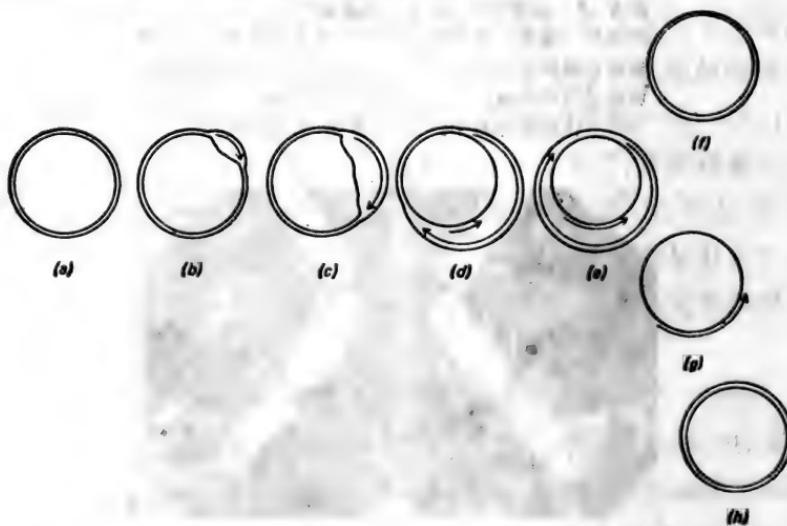


图 8-17 线粒体环状 DNA 的复制。(a)、(b)、(c)、(d)一条 DNA 链复制 60% 以后，另一条 DNA 开始复制。(e) 一条链还在部分复制时，两个 DNA 子代就分离了（见(f)和(g)）。两条链是按相反的方向复制的，因此合成新的链只要一种酶。

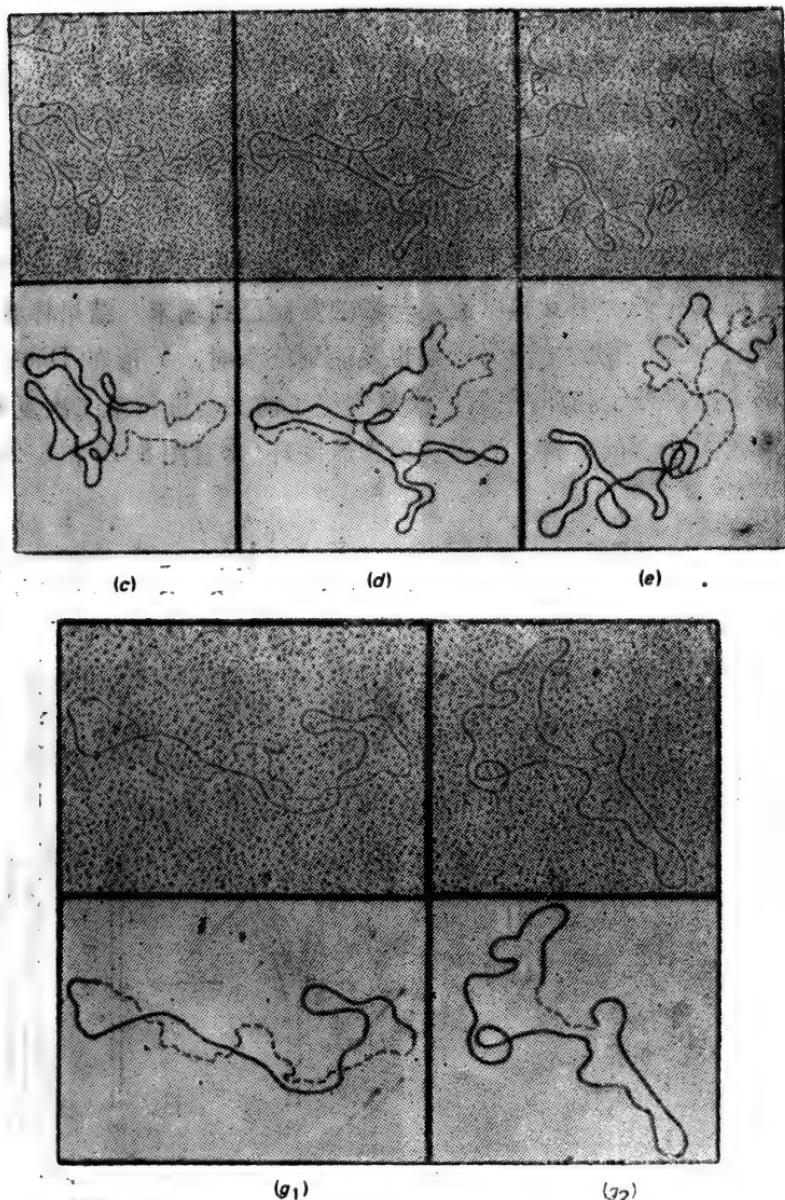


图 8-18 线粒体 DNA 在各种复制阶段的一系列电子显微镜照片和模式图。虚线表示单链DNA部分。(c)、(d)、(e) 等跟图 8-17 的图相似。(感谢杰劳姆 维诺格拉特)

也就在 1972 年，戴维·德雷斯勒发现了 DNA 分子的非环状复制。在电子显微镜下，噬菌体 T7 的 DNA 呈棒形地复制，但是它不是从端部而是从正中开始的。

先在 DNA 近端约 17% 的地方看到一个小环，或是鼓泡，这意味着 DNA 复制开始，那也是双链的最初分开点。随着复制朝着两个方向前进，鼓泡不断膨大。由于复制是在靠近一端处开始的，因此在另一端复制以前，一端的复制已到末端，结果棒状的 DNA 变成 Y 字形。当另一端也复制到终点时，Y 形的 DNA 变成两个棒状分子。有时在第一次复制终了前又会进行第二次复制，因此在 Y 字形的一臂上有时发现膨胀圈环（参看图 8-19 和 8-20）。

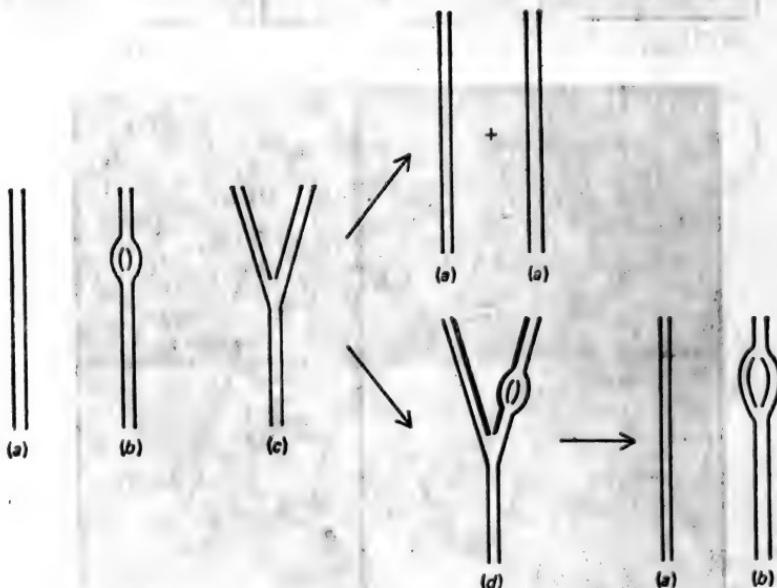


图 8-19 T7 噬菌体的 DNA 复制。（a）噬菌体 DNA 是线状分子。（b）在分子的一端相当于全长 17% 的地方形成圈环，复制从这里开始。（c）圈环扩大，整个分子呈 Y 形。（d）复制结束，在形成两个线状的 DNA 分子以前，部分分子开始第 2 次复制。因此在 Y 形分子的一臂上发现新的“泡”（圈环）。

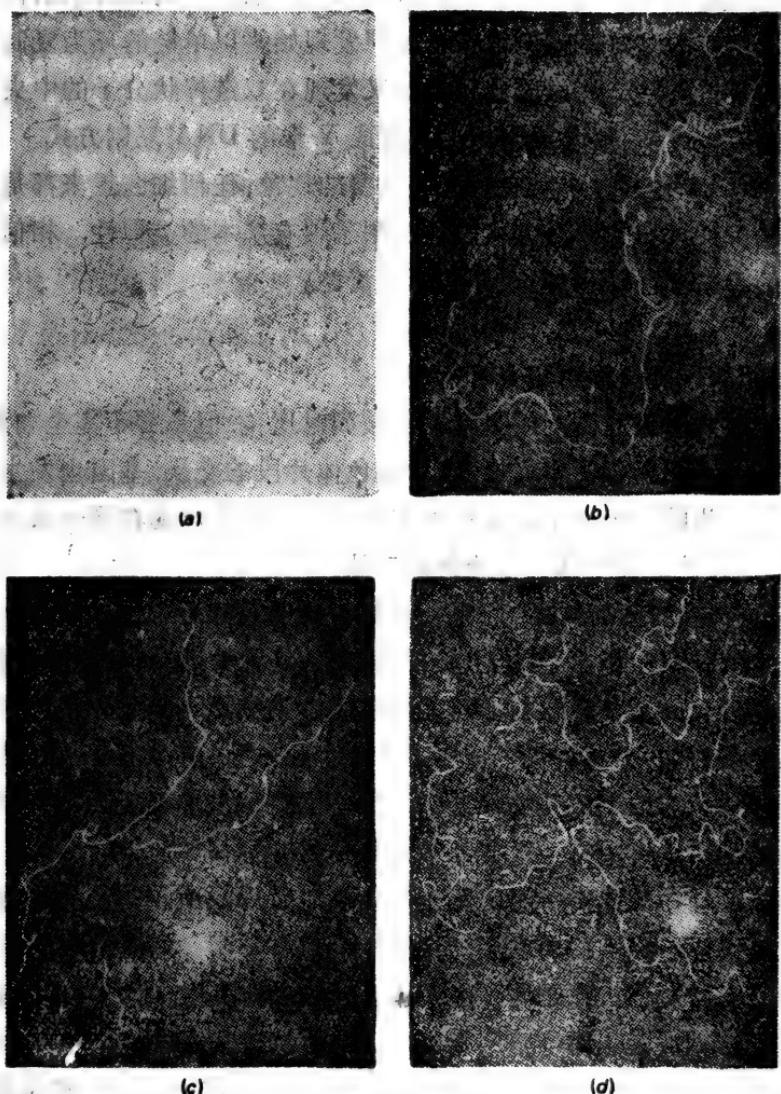


图 8-20 T7 噬菌体 DNA 复制的电子显微镜照片。(a)、(b)、(c)
等图跟图 8-19 相似。(感谢戴维·德雷斯勒)

这样，已经发现四种 DNA 的不同复制方式。凯恩斯发现双链的环形 DNA 复制出双链的环形 DNA，德雷斯勒和吉尔伯特发现有尾巴的双链滚环，维诺格拉德发现始终以单链的环为复制模板的双链环状 DNA，而德雷斯勒又发现在双链棒状分子的中央出现的双链圈环，随着复制的进展变成 Y 形的 DNA 复制方式。

DNA 复制这个所有生物最重要的现象，任何细胞想来都是按同一机理进行的吧。上述四种复制恐怕有基本的类似性，相信不久的将来会明朗化，但现在还不够清楚。

8.6 遗传重组的分子机理

在同一染色体上的基因通常被同时遗传，但是并不完全如此。这是因为染色体发生交换，随着染色体片段的交换，基因也发生交换。亲代的两个在不同染色体上的基因到子代出现在同一条染色体上，这种子代个体叫做遗传重组体。

遗传重组是常见的现象。例如，我们人都是遗传重组体。人的生殖细胞卵和精子是经过两次特别的细胞分裂(减数分裂)而形成的。它最初分裂时的特点是染色体发生交换。因此你从母亲那儿继承的 23 个各种染色体中，因为发生交换，有一部分基因是你母亲从她的母亲那儿继承来的，另一部分是从你母亲的父亲那儿继承来的。你从父亲那儿继承的染色体也同样如此。

果蝇中的遗传重组由摩尔根发现。低等的面包霉中的遗传重组由比德尔和塔特姆发现。细菌中的遗传重组是塔特姆和莱特伯格的光辉发现。在重组现象中，DNA 是由雄性移向雌性的。细菌的接合发现于 1946 年。同年，马克斯·德尔布吕克 (Max Delbrück) 和阿·赫尔希 (A. Hershey) 发现噬菌体的遗传重组。人和霉菌等的遗传重组是生物的特性。(遗传重组是生物中普遍发生的现象，它的重要性是不言而喻的。为什么自然选择赋予动植物的两个个体的遗传物质，至少要偶然接触而发生交换那样地生活和生殖呢？

那是因为重组能增加遗传变种，尽量增加不同类型的个体种类，使物种有最大的生存机会。这是毋庸置疑的。不仅是生物学家，即使是哲学家和政治家都明白，如果生物都是一样的，那会产生什么后果？生物如果都相同，由于环境变化，某种生物就有可能全军覆没。达尔文说，多样性才是自然选择的源泉。为了生命的永存，遗传重组无论如何是必要的。）

遗传重组所以能增加多样性，因为这样做基因会得到新的分配。重组实际上是怎样发生的呢？用分子语言来解释基因重组机理，这是分子遗传学的工作。

8.7 一个基因的内部图

如果基因是连续的 DNA 分子中的一部分，那末怎样使一个基因跟另一个基因区别呢？回答是靠 DNA 本身。说得清楚一些，决定一个基因的终了和下一个基因的开始的是 DNA 的碱基排列。要知道重组发生的化学过程，必须识别特定的碱基排列，看它是在基因间发生的，还是在基因内发生的。

在基因内发生的遗传重组，虽然在果蝇中开始发现，但极少见。发生突变的地点如果接近的话，两者间发生重组的频度就低。在同一基因内发生的不同突变，位置当然极其接近，它的重组就很少发生。因此，用果蝇来研究基因内重组是不适宜的。要从几百万只果蝇中找出极少的重组体是不可能的。为此，西摩·本泽 (Seymour Benzer) 采用了噬菌体 T4。

8.7.1 从噬菌体的突变型里检定极少的重组体

为了证明重组在基因中也是普遍发生的现象，再使基因中发生突变的部位作直线排列；本泽巧妙地利用了噬菌体 T4 的 *rII* 突变体的特性*（参看图 7-8）。

本泽使两种 *rII* 突变型杂交，发现找到频率极低的正常型重

* *rII* 是 T4 噬菌体的快速溶菌 (rapid lysis) 突变型。——译者注

组体的方法。正常的噬菌体和 rII 噬菌体都能在 B 株细菌中增殖，而在 K 株中只有正常的噬菌体能巧妙地侵染。当两株不同的 rII 突变噬菌体同时侵染 B 株时，由于基因重组，产生正常的噬菌体。因为这种重组体跟原来的亲代突变型不同，能在 K 株中增殖，所以能加以检定。

根据本泽的计算，利用 rII 突变体不能在 K 株上增殖的特点，即使从 1 亿个 rII 突变型中产生 1 个正常型的重组体，也能够发现它。这是连 DNA 中相邻碱基之间发生的重组也容易检定的精度。

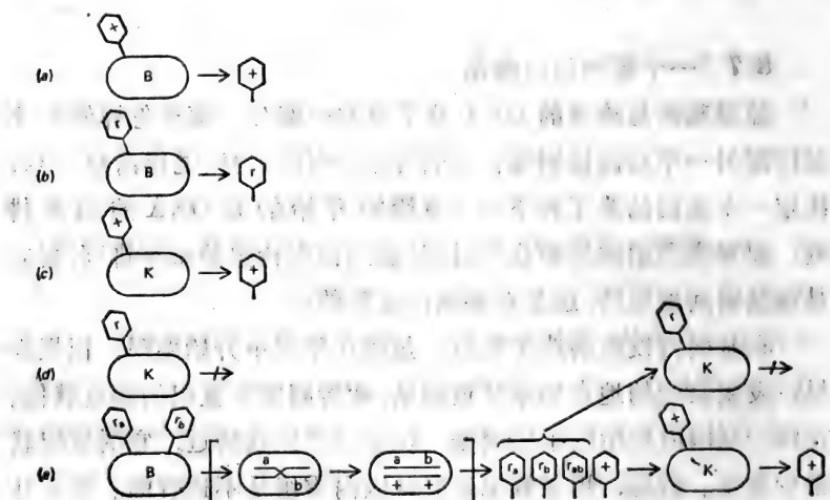


图 8-21 西摩·本泽利用不同噬菌体在寄主细菌中的不同增殖情况，发现检定通过 rII 基因突变的噬菌体间的杂交而发生的罕见重组的技术。就是在 B 株上，正常的 (+) 噬菌体和 r 突变型都是增殖的。而在 K 株上只有正常的噬菌体才增殖。如果把两种 rII 突变体 (r_a 和 r_b) 同时侵染 B 株细菌，会由于重组而生成正常的噬菌体。由于只有这个噬菌体能在 K 株中增殖，其他的 rII 突变型不能在 K 株中增殖，因此能检定重组体。

8.7.2 点突变和缺失

本泽开始收集大量的 rII 突变型，并且比较它们的特征。他

得到的大部分突变体，突变发生在基因的极小部分。他把这种突变叫做点突变。少数突变型是由部分基因缺失而引起的。这种突变体叫做缺失突变型。

缺失的存在及其程度，根据遗传杂交的异常行为来判明。也就是说，缺失突变型尽管跟某些点突变菌株杂交也不形成遗传重组体。但这些点突变型之间，跟其他点突变型一样，能形成重组体。这是因为这些点突变发生在缺失突变型的缺失部位。倘若跟在缺失突变型缺失区外侧发生突变的点突变型杂交，当然能形成重组体。

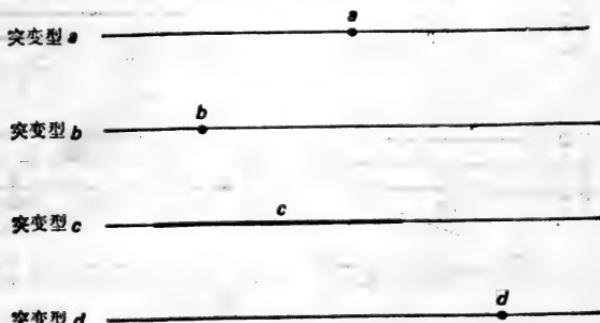


图 8-22 点突变和缺失。突变型 *a* 和 *b* 有点突变。两者之间发生重组，产生正常的噬菌体（同时也产生双重突变型）。突变型 *c* 有缺失。由于缺失区包括 *a* 和 *b*，因此即使 *c* 跟 *a* 或 *b* 发生重组，也不能产生正常的噬菌体。如果突变型 *d* 的点突变位置在 *c* 株的缺失区外，那末两者重组，能形成正常型的噬菌体。这样，通过 *c* 突变体的行为，就能测知缺失区 *c* 的位置。

8·7·3 T4 突变型的基因图

本泽为了制作他发现的多数 *rII* 突变体的基因图，使几千个 *rII* 突变体彼此进行杂交。这里由于有缺失突变型，分析就变得非常简单。就是把新的突变型跟已在 *rII* 领域内缺失的突变型杂交，如果能形成重组体，就意味着这个新的突变型的突变存在于缺失领域的外侧。如果不能形成重组体，突变点就在缺失领域内。

就这样，本泽把一个个突变型依次跟一个个已知缺失部位的 *rII* 突变体杂交，填满了基因图。

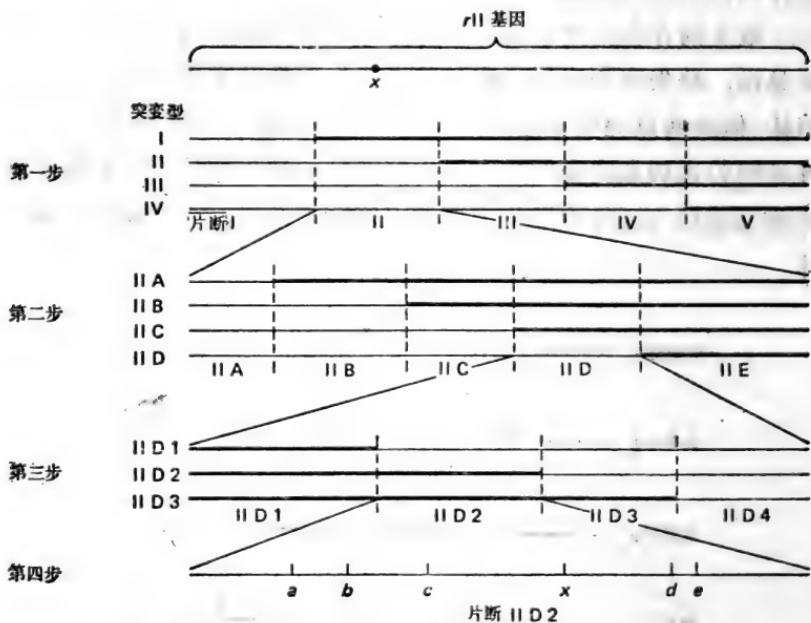


图 8-23 通过在 *rII* 基因内的各种部位上进行点突变型和缺失突变型的杂交实验，测知点突变发生在什么位置上。第一步，突变型 *x* 能跟突变型 II、III、IV 杂交而形成正常的重组体，跟 I 就不能。这意味着 I 的缺失包含 *x*。因此突变 *x* 理应存在于染色体片断 II 上。第二步，使突变型 *x* 跟其他末端包括 II 区的缺失突变型杂交。如果这时只跟突变型 IID 形成正常重组体，那末突变型 *x* 应存在于染色体片断 IID 上。第三步，用同样方法测出突变型 *x* 存在于 IID2 部位。尽管已知其他点突变型 (a, b, ...) 也发生在这个小小的范围内。

从制作几千个 *rII* 突变体基因图而获得成功的本泽，在研究结果中得出什么结论呢？在制作果蝇等高等生物的基因图时知道，染色体是呈线状的基因并排排列着的。本泽从研究同一基因内的突变型知道，这些突变型也是这样，DNA 分子与此相对应，呈线状排列。本泽的实验弄清了重组现象，它告诉我们，DNA 分子

中相邻的碱基也由重组而变成不同的分子。另外，实验还弄清突变的本质。据计算，他所得到的点突变型是由 DNA 的一个碱基变化而引起的。

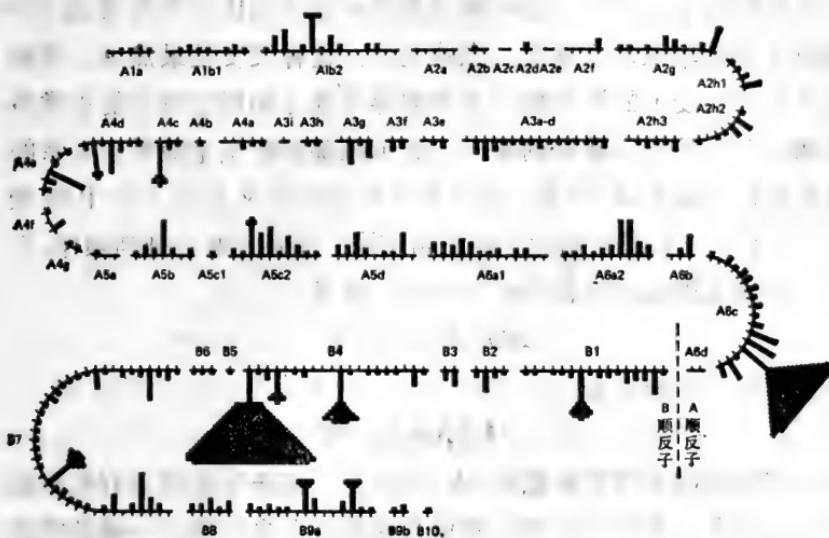


图 8·24 T4 噬菌体的 rII 区域的突变图。一个四角部位表示发现一个突变型。(感谢西摩·本泽)[在 rII 基因中有顺反子 A 和顺反子 B 两个功能单位。在顺反子 (cistron) 中又有更小的突变单位, 叫做突变子 (muton)。在突变子之间还可以发生重组。这个最小的突变单位叫做重组子 (recon)。上图中的前半段是顺反子 A, 后半段是顺反子 B, A1a、A1b1 等是突变子。突变子中的每个小方格代表一个重组子。——中译者注]

8·7·4 突变热点

本泽在研究突变时碰到了到现在还没有知晓的奇妙事。自然界是不引起突变的, 然而他却发现由紫外线或某种化学物质(诱变剂)引起的突变部位。还发现突变频度异常高的热点(hot spot)。热点在基因图上占已知突变位点的五分之一, 相当 600 以上。在热点中又有约半数位置属于最热点。

本泽发现的热点的分子详情, 在他的古典实验结果发表后 10 年中一直不十分清楚。可是在 1972 年美国俄勒冈大学的乔治·斯

特雷辛格(George Streisinger)有了重要的关键性发现。他研究参与溶菌酶合成的 T4 噬菌体基因。这种酶使感染菌溶化，放出子代噬菌体。

斯特雷辛格发现，溶菌酶基因的有些突变比其他突变高 100 倍以上的频率恢复正常型。也就是说，这种突变是最热点。他确定了这种突变型的溶菌酶分子中的异常部分和跟它对应的正常溶菌酶的部分的氨基酸排列顺序。表示碱基群跟氨基酸对应关系的遗传密码记载在第 10 章。斯特雷辛格利用它又确定了发生突变的 DNA 部分和跟它相对应的正常 DNA 部分的碱基排列顺序。正常溶菌酶基因热点部位的碱基排列大概是

ACAAAAAAGT

突变基因方面似乎是

ACAAAAAAAGT

在这突变型的基因里腺嘌呤(A)有 6 个，而正常基因只有 5 个腺嘌呤连接着。斯特雷辛格在其他几个热点上也发现同一碱基的连接情况。恐怕 DNA 在复制时有了这样的排列部分就会以非常高的频率发生复制错误，引起碱基的附加或缺失。

8.8 DNA 分子的切断和再结合

遗传重组在 DNA 分子上将发生什么变化呢？1961 年加里福尼亚工科大学的马特·梅塞尔森和吉恩·韦格尔(Jean Weigle)证实， λ 噬菌体由于 DNA 分子的断裂和复合，使 DNA 分子发生交换而重组。

根据噬菌体的遗传学实验，重组可能有断裂和选择复制两种机理。两盘同样的录音磁带，当它们分别在不同的地方存在缺陷时，可以通过切断或者选择重录的方法，再现完整的录音来。断裂法就是把各盘磁带中有缺陷的地方切断，把好的部分接上去。而选择重录法仅仅是把两盘磁带的完好部分转录在第三盘磁带上。

因此，断裂法是 DNA 分子切断后再连接，选择复制是把旧分子部分复制，合成第三分子。重要的是，根据断裂法，从亲代 DNA 的断片合成重组体；而在选择复制中，重组体全部是新的 DNA 组成的（见图 8-25）。

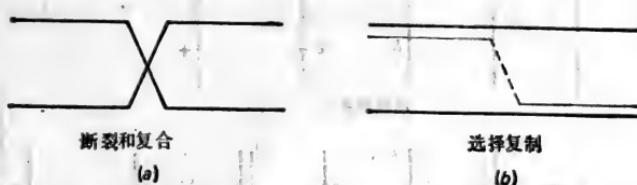


图 8-25 重组机理的两种可能性。(a) 断裂和复合。两个 DNA 分子在相同位置上被切断，并发生部分交换。(b) 选择复制。两个 DNA 分子各自复制一部分，然后合成新的 DNA 分子。

在 1911 年摩尔根指出，遗传重组可能是染色体的断裂和复合的结果。在 1931 年约·贝林说，染色体的显微镜观察可以用选择复制来解释。但是两年以后，由于这个说法跟遗传学上的道理不符而被撤回了。

到了 1949 年，由于种种理由，又再次提出选择复制学说。例如，在噬菌体杂交得到的子代噬菌体中出现两种不均等的重组体。这是造成实验困难的原因吗？也许可以这样设想，跟断裂不同，未必一定生成同样数量的重组体，会不会有这类重组机理呢？后来认为在细菌 DNA 上，DNA 断片也许可以说是由选择复制掺入的。例如，肺炎双球菌的转化和细菌的接合就是如此。选择复制能解释断裂法难以解释的问题。例如，DNA 断片和细菌 DNA 间有发生奇数次交换的可能性，而按照断裂学说，细菌的 DNA 只被分成 2 个。

根据这样那样的理由，至少对于噬菌体以及其他微生物的重组机理，似乎是选择复制更有道理。但是在 1961 年梅塞尔森和韦格尔实验证明，在杂交重组体中包含亲代 DNA，就是遗传重组是断裂和复合的结果。

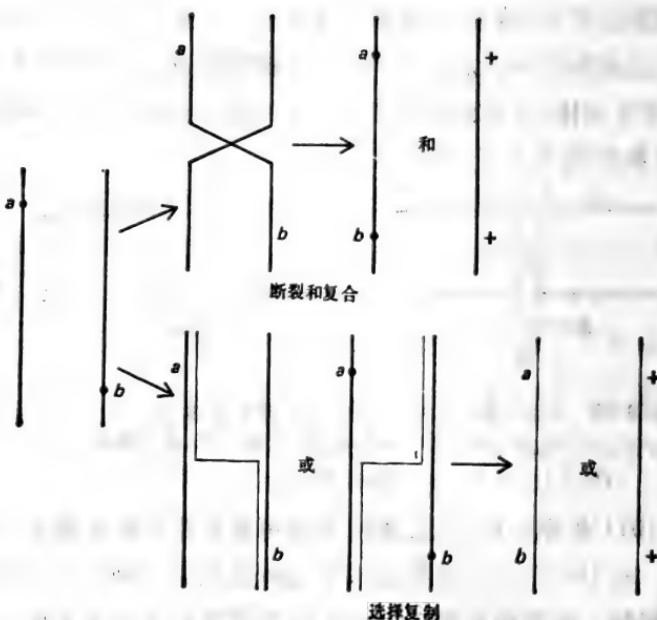


图 8-26 根据断裂和复合的方式，必然产生两种数目相同的重组体 ab 和 $++$ 。相反，如果根据选择复制方式，由于重组交换只能进行其中的一种，因此形成的两种重组体数量是不等的。

梅塞尔森和韦格尔的实验是这样做的。先用氮和碳的重的非放射性同位素 ^{15}N 和 ^{13}C ，标记 λ 噬菌体。用正常的轻培养基培养细菌，这些细菌用重噬菌体和轻噬菌体侵染。这些噬菌体不仅密度不同，而且两种基因也不同。重噬菌体是一个二重突变型，能写成 $\lambda--$ ；轻噬菌体是正常噬菌体，能写成 $\lambda++$ 。梅塞尔森等把产生的子代噬菌体进行密度梯度离心，测定它的密度，并根据这密度推算出子代噬菌体中所含的亲代重 DNA 的量。

梅塞尔森和韦格尔发现，一部分重的亲代 DNA 没有被复制。大部分重的亲代 DNA 不断以半保留式进行复制。所以在子代噬菌体的 $\lambda--$ 中，只保持少量重的亲代 DNA 和有杂种密度的 DNA。它们的大部分不含亲代 DNA，而含有密度小的 DNA。（子

代噬菌体 λ^{++} 跟亲代噬菌体 λ^{++} 相同, 都是轻的。)

重组体的密度是怎样的呢? 如果重组是由选择复制机理进行的, 重组体的子代噬菌体应该只含新合成的轻 DNA。但是如果重组的机理是断裂方式, 重组体的子代噬菌体有一部分应该含有重的亲代 DNA。实际上所用的基因因为双方都在接近 λ DNA 的一

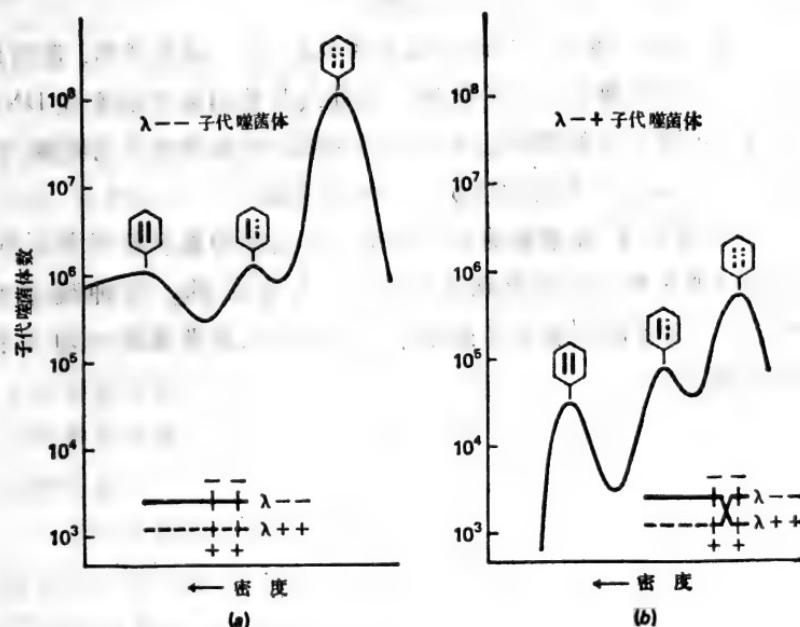


图 8-27 用重的 λ^{--} 噬菌体和轻的 λ^{++} 噬菌体去侵染普通培养基中的细菌而得到的子代噬菌体的密度分布。(a) 在 λ^{--} 型子代噬菌体中, 密度大的 λ^{--} 的含量少。这意味着这些噬菌体的 DNA 分子没有被复制, 只是原封不动地从亲代传递给子代。可是, 大部分亲代 DNA 被半保留地多次复制, 因此在 λ^{--} 型的子代噬菌体中有一条链来自亲代的中间密度噬菌体。大部分子代噬菌体的 DNA 是全部重新合成的轻型 DNA。(b) 表示重组体 λ^{-+} 型的子代噬菌体的密度分布跟 λ^{--} 子代噬菌体相似。由于仅在 DNA 分子接近一端处发生交换, 基因间发生重组, 所以如果在 λ^{-+} 型的子代噬菌体中具有重的亲代 DNA, 那么这种亲代 DNA 大部分没有复制, 仍然是原来的 DNA 分子, 或者是由于重的 DNA 以半保留方式复制而成的。(子代噬菌体 λ^{++} 和 λ^{+-} 类型没有在图上表示。它们含有全部或大体上全部新合成的 DNA, 它们的密度跟轻噬菌体的密度相同。)(感谢马特·梅塞尔森)

端，所以只是 $\lambda-$ + 的重组体，从 $\lambda--$ 的重噬菌体中继承重的 DNA。相反， $\lambda+$ - 重组体即使继承重 DNA，也是微乎其微的。

事实上，梅塞尔森和韦格尔发现的 $\lambda-$ + 重组体仅仅只有一部分含有重 DNA。这只能是发生遗传重组时复制的噬菌体进入的东西。可是其他 $\lambda-$ + 重组体几乎都含杂种的 DNA，这表示重组后的 DNA 是以半保留式复制的。

在重组体中发现亲代噬菌体的 DNA，这一事实证明，重组是 DNA 分子的断裂和复合的结果。此外，从重组体中的亲代 DNA 的含量，由遗传重组推算出基因间的距离，即基因图上的距离，的确也证实它跟 DNA 的物理长度是相适应的。

1961 年以来，在细菌的转化和接合后发生的整合等现象证明，供体菌 DNA 断片是整合到受体菌 DNA 中去的。这种现象是 DNA 分子发生断裂和复合的结果。现今它已被考虑是一切生物的重组机理了。

9 蛋白质的合成

生物化学中许多令人惊叹的奥秘现在几乎都已被揭开了。拼画玩具的各块已经发现，各块互相巧妙地组合的机理已经明了。就是说，活细胞合成蛋白质的方法，已经了解得相当深入。

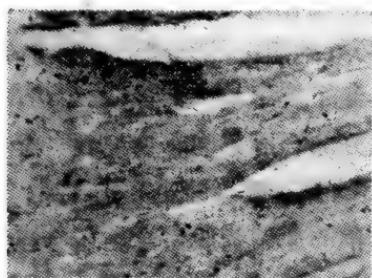
蛋白质的合成跟其他生物体成分的合成不同。糖、脂肪、维生素、激素、DNA 中的碱基、蛋白质中的氨基酸等的小分子物质，通过一系列酶促反应，重复几步，由简单的原始物质生合。还有连结小分子物质而生成聚合物的酶，例如使糖分子聚合成淀粉、糖原和纤维素等的酶，使碱基聚合成 DNA 的酶，以及使氨基酸聚合成蛋白质的酶。

自行复制的分子 DNA 的合成，除了碱基相互连接时跟其他酶促反应基本相同以外，另有它的独特的特性。就是新合成的 DNA 的碱基排列，是由作为模板的现有 DNA 碱基排列顺序决定的。蛋白质的合成也有类似的一面，氨基酸的排列也是由现有的分子，即 DNA 的碱基排列决定的。

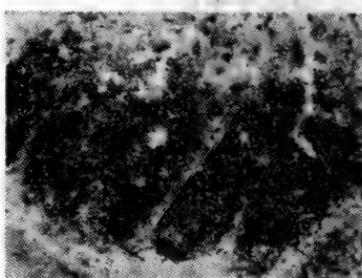
但是，使 DNA 分子的碱基排列复制成第二个 DNA 分子，比把它翻译成蛋白质分子中的氨基酸排列顺序简单得多。新的 DNA 链的碱基排列，直接跟老的 DNA 链对应。选择哪一种碱基，决定于老链上对应碱基的化学亲和性，即形成 A-T、G-C 对。但是，蛋白质中的氨基酸跟决定它的 DNA 碱基的三联密码之间没有直接的化学亲和性，所以氨基酸的排列顺序是由 DNA 间接决定的。要作出这样的间接决定，巧妙的机构就成为必要的了。

9.1 RNA是蛋白质合成的中间体

在1941年，布雷赫特(J. Brachet)和卡斯珀松(T. Caspersson)独立地发现，在大量合成蛋白质的细胞里，叫做RNA(核糖核酸)的物质特别多。以后了解到，大部分RNA局居在叫核糖体(ribosome)的粒子上。根据电子显微镜观察，在合成蛋白质非常活跃的细胞里，细胞质内发现大量核糖体(参看图3-19b)。从其他事实证明，核糖体是合成蛋白质的场所。



心 脏



小 肠

图9-1 用具有放射性的氨基酸喂动物。在动物组织的自体放射造影照片上能看到RNA合成跟蛋白质合成是有关系的。这些动物组织用能跟RNA结合的染料染色。心肌的RNA含量较少(染色较淡)，蛋白质合成也很少(从对应于放射性氨基酸分子的黑点少这一点知道，吸收放射性的氨基酸也少)。相反，小肠含有大量RNA(染色浓)，蛋白质合成也十分旺盛(黑点浓密)。(根据A. Ficq and J. 布雷赫特, *Exptl. Cell Res.*, 11: 135 (1956), 并向作者表示感谢。)

蛋白质大部分是在细胞质里合成的。但是，有关蛋白质结构的信息却贮存在DNA的碱基排列上。DNA除了少量存在在线粒体和色素颗粒等上以外，大部分局居在细胞核中。可是，常常发现这种例子，从细胞里除去细胞核后不久，还继续合成蛋白质。可见DNA的信息显然是依靠别的物质传递的。这种物质理应是合成蛋白质的直接模板。

想来RNA起这种模板作用是最合适的。它的重要的一点是跟DNA相似的。它们都是由糖-磷酸键组成的聚合物，略有不同的

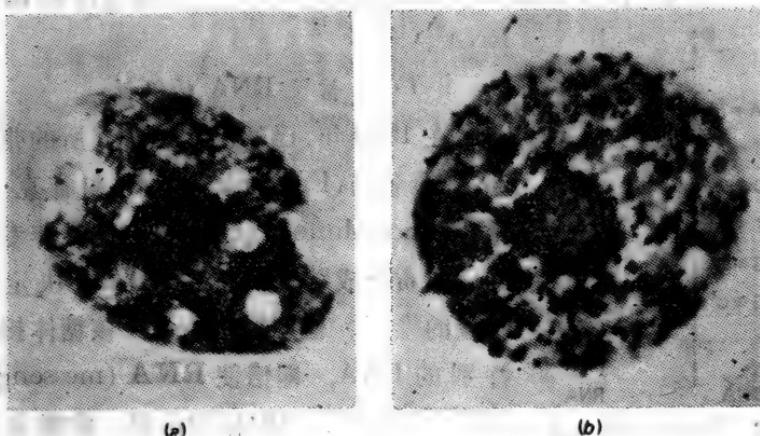


图 9-2 本实验证实 RNA 在细胞核里合成, 再转移到细胞质里。**(a)** 使细胞跟 RNA 的一种成分的放射性标记的胞苷接触 15 分钟后的放射自显影图。**(b)** 使细胞跟放射性标记的胞苷接触 12 分钟后再跟无放射性的胞苷接触 88 分钟的放射自显影图。**(a)** 在 15 分钟时间内, 大部分的 RNA 合成发生在细胞核里。**(b)** 在跟无放射性的胞苷接触的 88 分钟内, 大部分 RNA 转移到细胞质里。 (据 D. M. Prescott, *Prog. Nucleic Acid Res.*, III: 35 (1964), 并向作者致谢)

是 DNA 中的糖是脱氧核糖, 而 RNA 中的糖是核糖。RNA 也好, DNA 也好, 在它们的链上都连接有四种碱基。其中的三种 (A, G, C), RNA 和 DNA 都有。余下的一种, RNA 是 U(尿嘧啶), 它跟 DNA 中的 T(胸腺嘧啶)非常相似。跟 T一样, U 也跟 A 配对。因此很明显, RNA 的碱基想来可以用 U 代替 T, 复制出 DNA 的碱基排列顺序。虽然 DNA 也能这样, 但是发现, RNA 常常在 DNA 存在下合成, 所以这个可能性大些。

RNA 虽然在这些方面象 DNA, 但是归根到底它跟 DNA 是不同的。跟 DNA 不同的是 RNA 是单链的。DNA 碱基的化学活性部位通常形成氢键, 使两条链的碱基配成对。而 RNA 在这些部位上任何时候都处在可利用的状态。因此, 无论哪种碱基排列, 都能化学地鉴定, 它用密码记的信息可以读懂。于是 1950 年不少

研究者设想，作为合成蛋白质的模板的 RNA，大概是核糖体的 RNA。

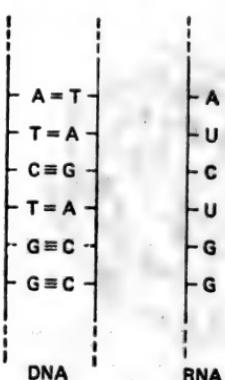


图 9-3 DNA 和 RNA 是基本相似的。它们都是有四种碱基的高聚物。两者不同的是：(1) DNA 中的胸腺嘧啶(T)在 RNA 中由尿嘧啶(U)代替。(2) DNA 是双股链，RNA 是单股链(在 RNA 中虽然 T 由 U 代替，但是形成跟 DNA 相同的碱基对)。(3) DNA 的骨架是脱氧核糖和磷酸的键，而 RNA 中的糖是跟脱氧核糖

类似的核糖。

细菌被 T4 噬菌体侵染后，它的蛋白质、RNA 和 DNA 的合成就停止，代之而起的是开始合成噬菌体的蛋白质、RNA 和 DNA。巴黎的弗朗苏瓦·雅各布、英国剑桥的西德尼·布伦纳(Sidney Brenner)，还有美国的马特·梅塞尔森为了证明被 T4 噬菌体侵染后合成的 RNA 就是假定的信使 RNA，就是把噬菌体的基因信息传递到非专一的细菌核糖体上的东西，他们聚集在加里福尼亚工科大学进行了共同的研究。

已经知道，噬菌体 RNA 作为信使所具备的一个必要条件，是它的碱基比跟噬菌体 DNA 的碱基比十分相似，似乎就是噬菌体

9.1.1 信使 RNA 的假说

在 1960 年，巴黎巴斯德研究所的弗朗苏瓦·雅各布(Francois Jacob)和雅克·莫诺(Jaques Monod)认为，核糖体是非专一的蛋白质合成装置，它的 RNA 不决定氨基酸的排列。他们提出假说：核糖体接受特别的 RNA，即信使 RNA(messenger RNA)上碱基排列贮存的信息，就能合成任何蛋白质。这就是，各个基因命令合成自己的信使 RNA(mRNA)，信使 RNA 在非专一的核糖体帮助下，按照基因的指令合成各种蛋白质。

这种信使 RNA 没有长期停留在假定上。在 1961 年雅各布和莫诺的假说论文没有付印以前，信使 RNA 的存在就被证实了。

9.1.2 信使 RNA 的发现

DNA 的副本。请将深蓝色的“DNA 的副本”字样划去。

噬菌体 RNA 还有一个奇妙的特性，这个特性也是作为信使的一个证据。就是它不同于稳定的核糖体 RNA，噬菌体 RNA 不稳定，它不断地分解和合成。当细菌被侵染后，它的蛋白质合成马上被噬菌体的蛋白质合成所替换。这表示细菌核糖体上的信使

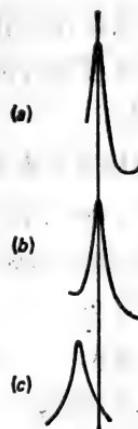


图 9-4 布伦纳、雅各布和梅塞尔森等证明，指令噬菌体侵染后合成噬菌体蛋白质的 RNA，是附着在细菌的核糖体上的。结论是：噬菌体 RNA 是专一的信使 RNA，而核糖体不是专一的蛋白质合成机构。(a) 用氯化铯的密度梯度离心，细菌的核糖体聚集在同一密度的地方(以垂直线表示)。(b) 在 T4 噬菌体侵染细菌 3 分钟以后，在培养基里加入有放射性的 RNA 成分，来标记噬菌体 RNA。2 分钟以后从侵染菌中取出核糖体，在氯化铯溶液里进行离心分析。结果正如放射性所示，噬菌体侵染后合成的 RNA，聚集在跟细菌原有的核糖体同一密度处。这是因为噬菌体的核糖体是新合成的，还是新合成的其他 RNA 附着在现有的核糖体上呢？(c) 跟(b)的实验相似。在侵染前把细菌培养在含有¹⁵N 和¹³C 的重同位素的培养基中增殖。因此核糖体是重的。然后让噬菌体侵染细菌，同时移入轻的培养基中。2 分钟以后加入有放射性的 RNA 的前体。于是噬菌体的 RNA 就有放射性，密度也小。从受侵染的细菌中提取核糖体，并在氯化铯中离心。轻的噬菌体 RNA 由它的放射性知道，聚集在密度大的核糖体即侵染前存在的核糖体位置上。这个实验证明，侵染后合成的 RNA 附着在细菌核糖体上。作为信使它指令噬菌体蛋白质的合成。(根据西·布伦纳、弗·雅各布和马·梅塞尔森，*Nature*, 190: 576 (1961) 改画)

RNA 被噬菌体的信使 RNA 替换了。这样快速的替换，至少暗示细菌的信使 RNA 是不稳定的。

布伦纳、雅各布和梅塞尔森用实验得出如下的结论：(1) 噬菌体侵染后的蛋白质是由侵染前在细菌里的核糖体合成的。可见核糖体不是专一的。(2) 侵染后被合成的不稳定的 RNA 附着在细菌的核糖体上，它仿佛给予核糖体以合成噬菌体蛋白质的必要信息。因此他们认为，在噬菌体侵染后出现的这种不稳定的 RNA，可能就是所推断的信使 RNA。

到 1961 年后半年，其他研究者发现，在细菌里也有不稳定的 RNA，它占非侵染细菌全部 RNA 的 2~3%。同年，人们又发现能合成信使 RNA 的酶，就是依赖 DNA 的 RNA 聚合酶。这种酶即使在试管里也能完成这种反应。只要给予合成 RNA 的 4 种原材料——A、U、G、C 和 DNA，这种酶就能合成 RNA。生成的 RNA 的碱基组成反映 DNA 的碱基组成。信使 RNA 和依赖 DNA

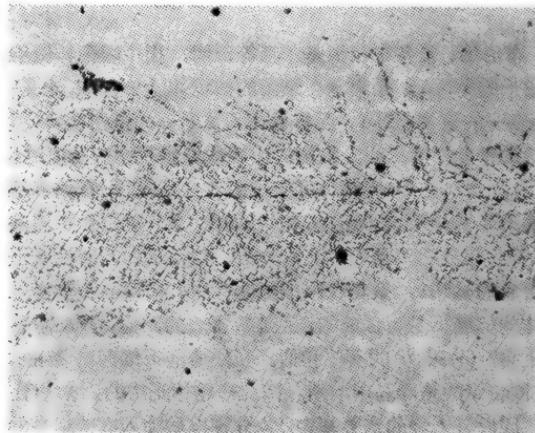
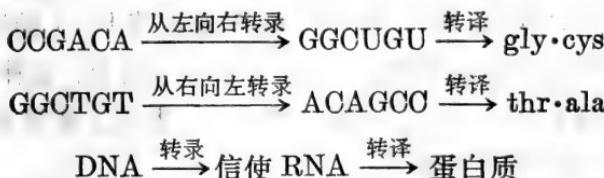


图 9-5 活动中的基因。这一张电子显微镜照片是两栖动物卵细胞的叫做灯刷染色体的一部分，正在转录成 RNA。主轴是染色体，由 DNA 和蛋白质组成。沿着主轴看到的黑点是 RNA 聚合酶，由这酶合成的信使 RNA 从各点即聚合酶延伸出细丝。(根据 O. L. Miller and B. R. Beatty, *J. Cell physiol.*, 74(suppl. 1): 225(1969)，并感谢 O. L. Miller, Jr., 和 Barbara R. Beatty)

的 RNA 聚合酶，都发现于包括高等动植物细胞的一切细胞中。

9·1·3 信使 RNA 只从 DNA 中的一条链转录

很难想象，DNA 的双链都能决定氨基酸的排列。因为两条链的碱基排列是互为逆向的。如果一条 DNA 链的碱基排列是 COGACCA，转录*在 RNA 上变成 GGCUGU，这是甘氨酸后面连接半胱氨酸的密码（密码的解读见下章）。DNA 的另一条链的碱基排列是跟它互补的 GGCTGT。由于 DNA 链上有“上行”和“下行”的逆方向性，因此 RNA 逆向转录为 ACAGCC 的顺序，就变成苏氨酸连接丙氨酸的密码。



只有单链的碱基排列是“有意义”的，才能决定功能蛋白质的氨基酸排列。逆向转录的互补链上的碱基排列是“没有意义”的，它理所当然不能成为决定功能蛋白质的密码。实验也证明，只有 DNA 单链才被转录成 RNA。但是这也并非绝对如此，处在 DNA 分子各个部分的所有基因并不都只能在一侧的链上被转录。在 λ 噬菌体中，它的部分基因由一条链转录，另一部分基因由另一条链转录。

9·2 转移 RNA——转接分子

从 DNA 的一个部分可以形成好些信使 RNA，因此细胞中的基因定有许多单链的模板，能合成大量必需的蛋白质。但是光有信使 RNA 还不能解决蛋白质合成的基本问题。因为 3 个碱基的

* DNA 的碱基排列拷贝为 RNA 的碱基排列，叫做转录。就是 DNA 被转录成 RNA。按照碱基排列顺序把氨基酸连接起来，这叫做转译。就是碱基排列顺序被翻译成氨基酸的排列顺序即蛋白质。

组合，即密码子(codon)和跟它对应的氨基酸之间丝毫没有化学上的亲和关系。那末，碱基排列又怎样决定氨基酸的排列顺序呢？

1956年弗朗西斯·克里克提出假说，由导入转接分子的设想来解答这个问题。他设想，各种转接分子既能跟氨基酸结合，又能跟密码子结合，是两者之间的媒介。

在下一年发现了这种转接分子。这是分子量比较小的RNA分子，叫做转移RNA(transfer-RNA)。每个转移RNA都有跟特定的氨基酸和跟它对应的信使RNA上的密码子两方面结合的专一的作用。转移RNA识别氨基酸(要消耗ATP)，依靠使两者由共价键结合的酶，跟氨基酸结合，这起转移RNA的转移作用。这样，例如某种酶就能使甘氨酸跟转接分子结合。这种转接分子具有反密码子GCG，即具有跟信使RNA上对甘氨酸的密码子GGG反向互补的碱基排列。

转移RNA到底是怎么样的分子呢？也许它只有6个排列着的碱基，一端是反密码子，另一端能结合氨基酸？但事实并非如此。总的来说，转移RNA分子非常复杂、非常大，由75到85个碱基组成。

为了弄清楚转移RNA的结构，美国的罗伯特·霍利(Robert Holley)大概花了4年功夫，把大量丙氨酸转移RNA从其他氨基酸转移RNA中加以分离、精制，再开始决定它的碱基排列。他用的方法跟桑格确定胰岛素氨基酸排列顺序所用的方法相似。就是先用核糖核酸酶把转移RNA逐渐分解成小的断片，再分析各断片的碱基组成和它的末端。由于转移RNA中常常有不常见的碱基，就是跟常见碱基在化学结构上不同的碱基，所以工作就简单得多了。经过3年努力，霍利终于在1965年把丙氨酸转移RNA的断片连接起来，搞清了它的所有77个碱基的排列顺序。

无论是丙氨酸转移RNA或者其他转移RNA，它们的构造都非常引人注目。互补的部分面对面地折叠，其他部分又象DNA互



图 9-6 罗伯特·霍利(1922~)是丙氨酸转移 RNA 碱基排列顺序的确定者。他手里拿着的就是丙氨酸转移 RNA 的模型。在 1968 年, 霍利荣获诺贝尔医学生理学奖。(感谢罗·威·霍利)

补链那样碱基结合成对。碱基对数目最多的结构, 是转移 RNA 结构最稳定因此是最可能的结构。这种结构呈三叶草叶子的形状, 有一个双链的“柄”和 3 个有单链环的双链的“叶”组成。

研究所有转移 RNA 的碱基排列, 知道它们都是呈三叶草的叶形那样折叠的。其他方面它们也有几点类似。例如在“柄”的一端都有一个单链的 CCA 碱基排列, 在这里结合氨基酸。在中央的环上通常有包括三个碱基组成的反密码子。另外两个环中的一个(图上右边的一个), 在所有的转移 RNA 中几乎都是相同的。想来这是非专一地连接核糖体的部位。转移 RNA 的其他大部分部位的作用是什么呢? 直到 1973 年, 人们只知道反密码子本身跟识别氨基酸无关, 而不知道把氨基酸结合到转移 RNA 上的酶怎样工作, 怎样正确识别转移 RNA 的。

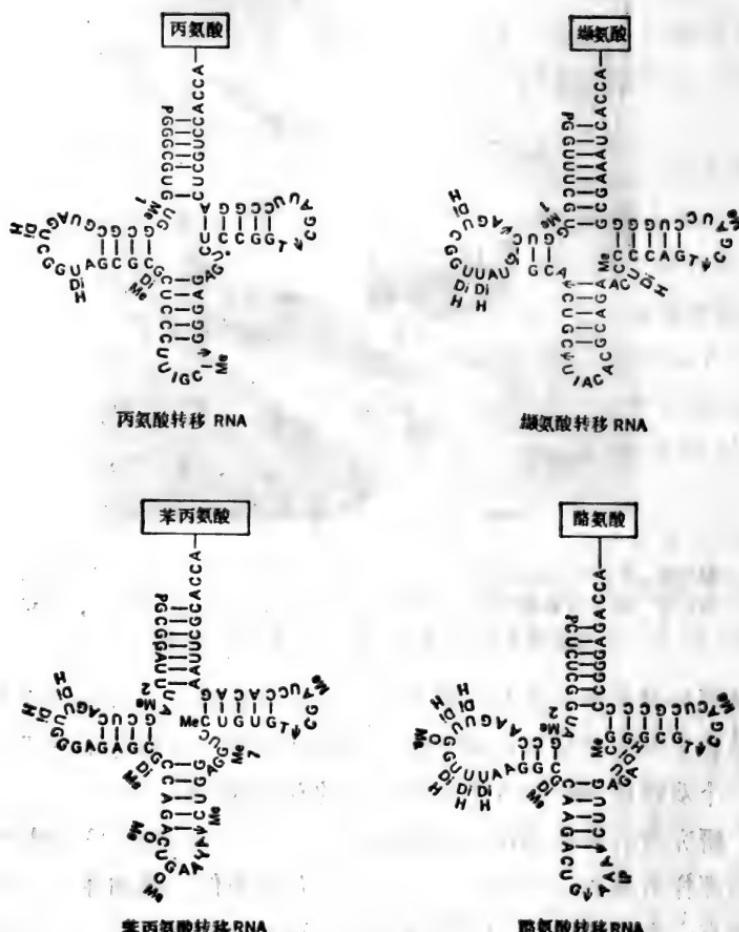


图 9-7 三叶草形状的四种转移 RNA。它们除了常见的四种碱基 A、G、C、U 以外，还有 DiMeG (二甲基鸟嘌呤)，AcC (乙酰胞嘧啶) 等稀有碱基。连接氨基酸的转移 RNA，是在单链的末端 COA 结合氨基酸的，如图所示。中央下端用黑体字印的环状部分是反密码子，它跟信使 RNA 上的密码子结合。现在已知转移 RNA 的碱基排列的有 15 种以上。(中译者注：目前已知转移 RNA 结构的已超过 160 多种。)

X 射线结晶学家们在阐明从酵母中提取的苯丙氨酸转移 RNA 三维结构方面取得了成功。这种三维结构是由三叶草叶中飘动着的单链部分的结构决定的，大体上是呈 L 字型的分子。在 1973 年后半年得到的生物化学事实，支持这个结构。这个结构使人想到，酶可能就是跟 L 形弯曲区弓形部分的三点相结合的。这一部分是酶识别转移 RNA 的关键。



图 9·8 苯丙氨酸转移 RNA 的三维结构。(根据 S. H. Kim et al., Science, 179: 285(1973), 并感谢 Alexander Rich。版权©1973, the American Association for the Advancement of Science)

9·3 核糖体——蛋白质的合成装置

核糖体是细胞的蛋白质合成装置，它使带有氨基酸的转移 RNA 的反密码子，在信使 RNA 密码子上依次顺序排列，让氨基酸在成长中的蛋白质上一个接一个地连接下去。这里需要信使 RNA 和转移 RNA，还有在蛋白质合成中具有功能的、尚在推测中的、想来是一群蛋白质和酶的因子的综合作用。叫做核糖体的粒

子大致是什么样的粒子呢？因为核糖体的结构和功能还没有揭开，所以人们就给它起了一个名字，叫做“蛋白质合成的黑盒子”。当然，这个黑盒子现在正一点一点地变得明亮起来。

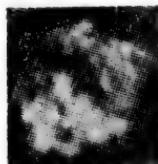


图 9-9 细菌的核糖体(80万倍)。(感谢 Martin Lubin)

细菌的核糖体是由 30 S 和 50 S 两个亚单位组成的(S 是由物质在超离心机中的沉降速度决定的)。30 S 粒子的有 50 S 粒子的一半大，它由一个大的 RNA 分子和大约 20 个不同的蛋白质组成。50 S 粒子是一个很大的 RNA 分子和一个

小的 RNA 分子以及大约 30 个蛋白质组成的。在一个小的核糖体里包含 50 个不同的蛋白质。

它们是这个装置的重要部件。

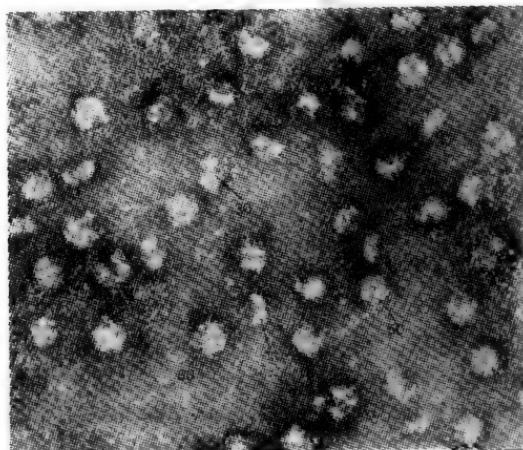


图 9-10 从完整的核糖体中分离到 30S 和 50S 的核糖体粒子的电子显微镜照片。看出两种粒子的外形不同。由一个 30S 粒子和一个 50S 粒子形成完整核糖体粒子见图 9-9(放大 45 万倍)。(感谢 Martin Lubin)

9·4 蛋白质是怎样制成的

蛋白质合成的梗概已经清楚了。转移 RNA 分子起转接器的作用，它跟碱基和氨基酸的排列有关。就是转移 RNA 的反密码

子跟信使 RNA 的密码子形成碱基对而结合，使转移 RNA 按照信使 RNA 上的碱基排列顺序依次排列下去。随后跟转移 RNA 结合的氨基酸形成肽键，接连不断地结合而形成蛋白质。这就是蛋白质合成的基本原理。

实际上，蛋白质的合成是十分复杂的。那是因为核糖体跟各个转移 RNA 结合时仅有两个结合部位。因此蛋白质链无疑是一个个延伸的。在接受部位(译者按：即氨酰部位)上，连接在转移 RNA 上的氨基酸，接受成长中的肽链，跟它形成肽键。然后，跟正在延伸的蛋白质结合的转移 RNA，跟信使 RNA 一起移向供给部位(中译者按：即肽基部位)。于是转移 RNA 把成长中的蛋白质链引入空着的接受部位，并把氨基酸连接在上面。这样不断地反复进行，蛋白质链就不断地伸长。这时需要几种机能没有弄清的蛋白质性的延伸因子。

蛋白质开始合成时有复杂而特别的步骤。在细菌中，它的合成开始于信使 RNA 的起始密码子。起始密码子不一定在信使 RNA 的端部。它跟 30S 核糖体和最近发现的性质不清楚的起始因子相结合，同时，带有特殊起始氨基酸(即普通的叫甲硫氨酸的氨基酸的取代物**甲酰甲硫氨酸**)的转移 RNA 也在那儿结合(甲酰甲硫氨酸以后被除去)，共同形成起始复合物。它再跟 50S 核糖体结合，形成完全的核糖体。这样就完成起始阶段。随后，第二个转移 RNA 进入接受部位。接受部位是由 30S 和 50S 形成的。

核糖体 30S 和 50S 亚单位的作用已经略知一二。30S 亚单位跟信使 RNA 结合，再跟信使 RNA 上的密码子和相继进入的转移 RNA 上的反密码子相配对。50S 粒子跟这个转移 RNA 结合，催化供给部位上转移 RNA 的正在延伸的蛋白质链上的氨基酸结合的反应。30S 粒子也形成部分供给部位。

核糖体移到终止密码，氨基酸跟正在延伸的蛋白质的结合就终止。这是释放因子的作用，蛋白质从转移 RNA 上脱离。这时

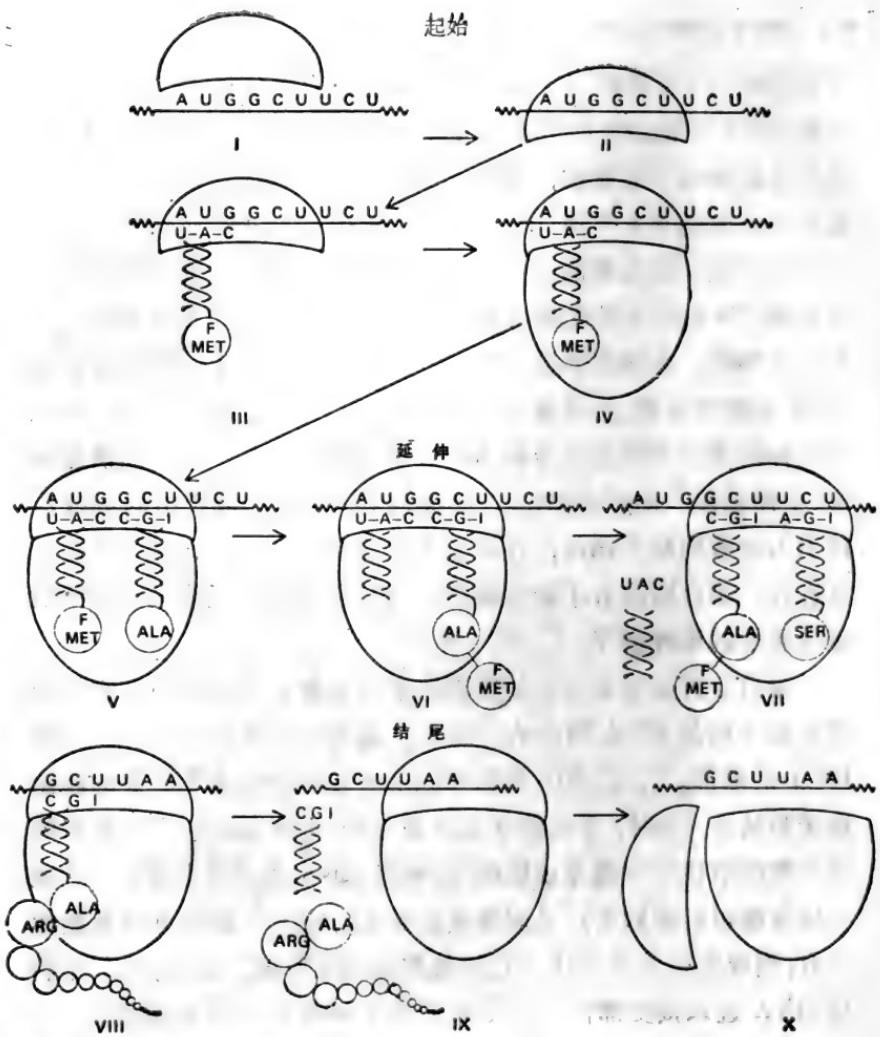


图 9-11 蛋白质合成的模式图。开始: 30S 的核糖体粒子(半月形)跟信使 RNA 在起始三联体 AUG 的部位结合, 形成复合物(II)(这一步需要起始因子 F_3)。携带甲酰甲硫氨酸的 F_{met} 转移 RNA 跟 AUG 密码子结合(III)(需要起始因子 F_1 和 F_2)。接着 50S 的核糖体亚单位结合起来, 完成核糖体(IV)。延伸: 转移 RNA(这里是丙氨酸转移 RNA)跟信使 RNA 的第二个密码子(这里是 GCU)结合(V)。这里需要叫做 T_u 和 T_s 的因子。甲酰甲硫氨酸从它的转移 RNA 上转移到第二个氨基酸即丙氨酸上(VI)。带有甲酰甲硫氨酸和丙氨酸的转移 RNA 及其信使 RNA, 从接受部位移到空着的供给部位(VII)。这些过程反复进行, 形成长的蛋白质链。结尾: 延伸不断进行, 就形成复合物(VIII)。就是完成了的蛋白质结合在转移 RNA 上, 占据着供给部位。下一个密码 UAA 是蛋白质的终止密码, 所以转移 RNA 不再进入接受部位。这时由于释放因子的作用, 完成了的蛋白质离开核糖体, 转移 RNA 或许也离开(IX)。信使 RNA 有合成几种蛋白质的信息。图中的蛋白质如果是最后的蛋白质, IX 进到 X, 跟信使 RNA 分开的核糖体就解体。(根据 *Ann. Rev. Biochem.*, 1971: 698 改画。并感谢 Sidney Pestka)

整个蛋白质合成装置就解体，变成原来的成分——核糖体的 30S 亚单位和 50S 亚单位以及信使 RNA。

以上是在细菌中蛋白质的合成情况。在动物细胞里的蛋白质合成跟细菌的相同，也是靠信使 RNA、转移 RNA 和核糖体合成的。但是，动物细胞中的信使 RNA 稳定得多。起始氨基酸不是甲酰甲硫氨酸，而是普通的氨基酸甲硫氨酸。核糖体似乎也略微大些，复杂些。当然这些都是一些细小的差异。如今已经查明，一切细胞的蛋白质合成的基本方法都是相同的。

在动物细胞中，蛋白质合成装置的零件是由细胞核制造的，然后移向细胞质，于是合成大部分的蛋白质。用电子显微镜

看到，合成蛋白质时在纤细的信使 RNA 丝上连接着链珠状的核糖体（参看图 9-12）。

在简单得多的微小的细菌细胞中，蛋白质和制造它的信使 RNA 是以相同的速度合成的。从最近拍摄的精美的电子显微镜

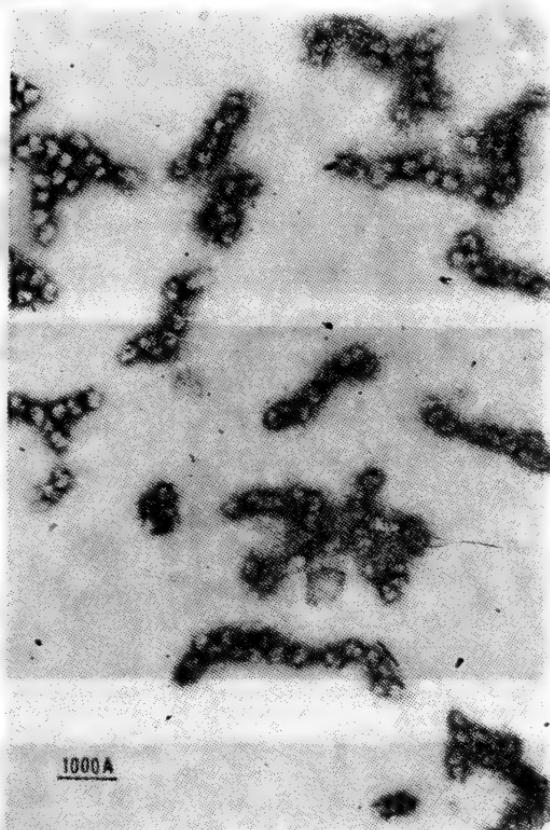


图 9-12 大白鼠肝脏的核糖体沿着信使 RNA 分子相连在一起，转译它的信息，合成蛋白质。（据 G. Nomomura, G. Blobel, and D. Sabatini, *J. Mol. Biol.*, 60: 303(1971)，并感谢 David Sabatini）

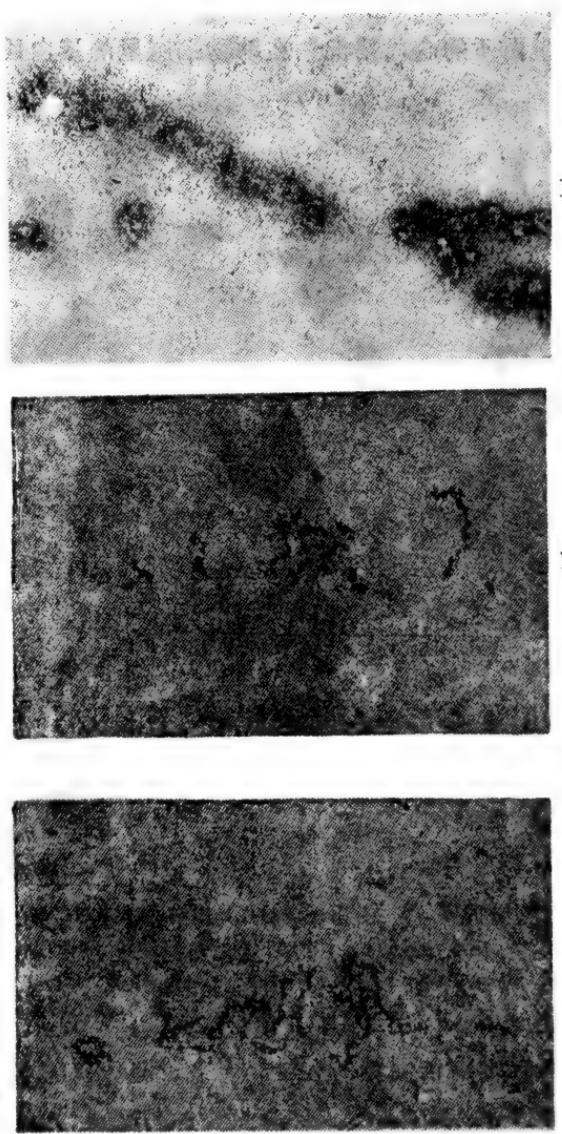


图 9-13 细菌的基因作用图。三张电子显微镜照片是正在合成蛋白质的细菌染色体的一部分。丝状染色体就是由 DNA 和蛋白质组成的。**(a)**信使 RNA 正沿着伸长方向吊挂着。在它的上面连接着核糖体。这就是 RNA 聚合酶，它正在合成信使 RNA。**(b)**RNA 聚合酶分子处在染色体上合成信使 RNA 的起始场所(箭头所指处)。信使 RNA 分子从这里开始延伸，并且核糖体附着在它上面。从图中有箭头的地方起，到最后多核糖体为止，在这段染色体的长度上有几个蛋白分子。也能见到没有多核糖体结合的面。从图中有箭头的地方起，到最后多核糖体为止，在这段染色体的长度上有几个蛋白分子。也能见到没有多核糖体结合的面。从图中有箭头的地方起，到最后多核糖体为止，在这段染色体的长度上有几个蛋白分子。也能见到没有多核糖体结合的面。**(c)**用特殊方法拍攝的电子显微镜照片。因为倍数大，所以能清楚地看到核糖体和 RNA 聚合酶。**((a) and (b) 根据 O. L. Miller, Jr., Barbara A. Hamkalo, and C. A. Thomas, Jr., *Science*, **69**: 392 (1970), [版权 ©1970, the American Association for the Advancement of Science], (c) 根据 O. L. Miller and Barbara A. Hamkalo, *Int. Rev. Cytol.*, **33** (1972), 并感谢 O. L. Miller, Jr.)**

照片上看出，信使 RNA 的细丝是悬挂在 DNA 上的。在一条条细丝上核糖体一个接一个地连接着，朝 DNA 方面移动，转译贮存在信使 RNA 上的遗传信息，合成蛋白质（参看图 9-13）。

9.5 病毒——寄主细胞的相互作用



上式叫做分子生物学的中心法则 (central dogma)。它的意思是 DNA 碱基排列表示的信息指令 DNA 和 RNA 的合成，而 RNA 的信息，指令蛋白质的合成。信息的这种传递途径是生命化学的基础。

病毒 (virus) 是寄生生物。它能以某种方法侵入寄主的 DNA → RNA → 蛋白质的途径。多数病毒含 DNA。病毒的 DNA 或者跟寄主细胞的 DNA 共存，或者取而代之。其他一些病毒含 RNA。病毒的 RNA 能合成新的 RNA，但有时也能合成 DNA。

9.5.1 DNA 病毒

病毒怎样侵入寄主细胞的 DNA → RNA → 蛋白质途径，已经用含 DNA 的噬菌体查明。这种噬菌体侵染寄主细胞时在两条可能的途径中选取一条。

T2 是跟 T4 噬菌体等很相似的烈性噬菌体，引起寄主发生剧烈的侵染症状。正象前面讲述的（图 7-7 和 7-9），T2 噬菌体的 DNA 注入细菌细胞以后，细菌的生化机理就转向合成噬菌体的 DNA、噬菌体的信使 RNA 和噬菌体的蛋白质的方向，结果产生几百个子代噬菌体，细菌就裂解了。

λ 噬菌体也发生活泼的侵染现象，这取决于侵染细菌的菌株和条件。有时 λ 噬菌体并不危害宿主，而跟寄主保持共存关系。这时 λ 噬菌体的 DNA 不合成它的 DNA 和蛋白质，而整合到寄主 DNA 中去。因此，活泼的侵染被抑制，不发生子代噬菌体的增殖。

在这种状态下， λ 的 DNA 作为细菌 DNA 的一部分被复制，

传递到所有子代的 DNA。但是载有 λ 的细菌，一旦失去了对 λ DNA 的抑制就有自杀的危险。 λ DNA 会开始进行活跃的侵染反应，生成子代噬菌体。通常出现这种情况的细菌，大约 10 万个里有一个。紫外线等的作用，能诱发所有的细胞发生活泼的侵染反应。

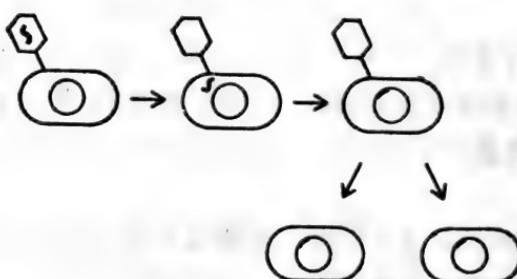


图 9-14 λ 噬菌体能不危害寄主细菌而永存在细胞中。这时，注入细菌体内的噬菌体 DNA 整合在细菌 DNA 上，跟它不能区分，仅仅作为寄主 DNA 的一部分。噬菌体 DNA 随着细菌 DNA 的复制而复制，并转移给子细胞。这时它的复制子代噬菌体的活泼的侵染能力被抑制。

水痘、流行性腮腺炎、狂犬病是由毒性强的 DNA 病毒引起的。这些病毒感染动物细胞，跟 T2 噬菌体侵染细菌一样，能引起活泼的侵染反应。但是动物的毒性病毒跟烈性噬菌体在侵染菌裂解时一下子放出子代噬菌体不同，子代病毒是从感染细胞逐步释放的。

含 DNA 的动物病毒——单纯性疱疹病毒的活动，跟 λ 噬菌体有令人吃惊的相似处。这种病毒常感染幼儿，造成水泡状的溃烂，这种溃烂 1~2 周以后就会消失。但是事隔多年后又会出现发热或精神紧张等现象，或者多晒一会太阳，嘴唇周围还会出现疹子（有时发热，有时不发热）。病毒潜伏多年以后，又会引起单纯性疱疹病毒症。

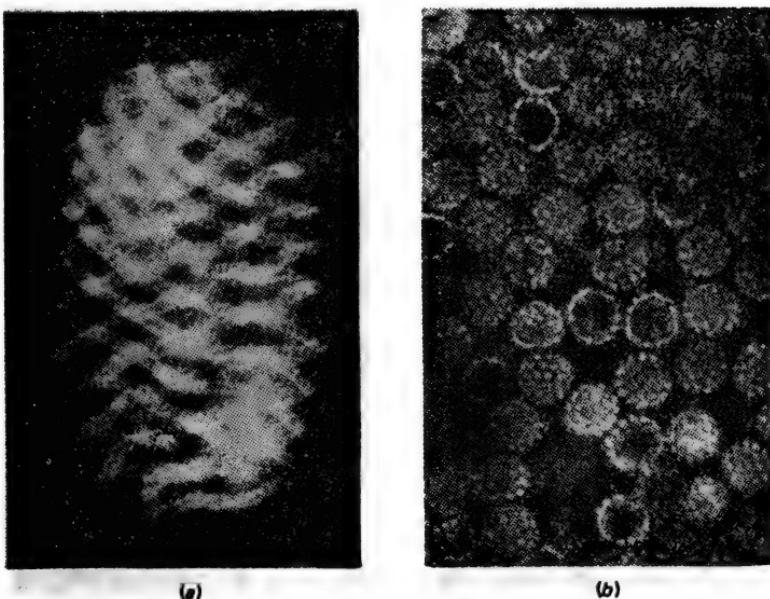


图 9-15 寄生在人体的两种 DNA 病毒。(a)能使人和羊患脓疱性皮炎的口疮病毒，呈柔软的螺旋形的蚕茧状。(感谢 R. W. Horne) (b) 疣的病原——乳头瘤病毒有简单的球状构造。(感谢加里福尼亚大学病毒研究所)

9.5.2 RNA 病毒中的烟草花叶病毒

还有不含有 DNA 而含有 RNA 的病毒。在烟草上发生花叶病的烟草花叶病病毒 (tobacco mosaic virus 缩写 TMV) 是由多种蛋白质分子组成的呈螺旋形排列的圆筒。筒里卷夹着 RNA 分子。在 1957 年，美国加里福尼亚大学的 H. 弗伦克尔-康拉特 (H. Fraenkel-Conrat)，研究组成病毒筒身的蛋白质分子，证实病毒的 RNA 是 TMV 的遗传物质。

弗伦克尔-康拉特先把 TMV 用弱碱性洗涤剂处理，蛋白质和 RNA 就分离。他把这些蛋白质和 RNA 分别精制。这些精制的蛋白质和 RNA，不能单独在烟叶上发生感染。但是当他用稀酸溶液使蛋白质和 RNA 再结合成典型的棒状 TMV 后，又恢复感染烟草花叶病的能力。

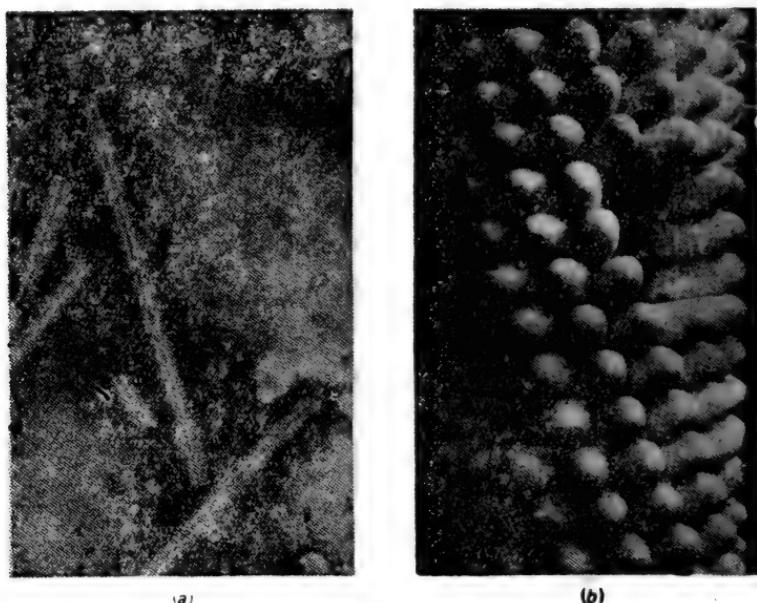


图 9-16 这种棒状的病毒是烟草花叶病的病原。(a) 烟草花叶病毒的电子显微镜照片。象纵向断片那样, 棒状病毒的内芯孔道是相通的。(感谢加里福尼亚大学病毒研究所)(b) 烟草花叶病毒的模型。相同的蛋白质亚单位排列呈螺旋状, 它的内侧盘绕着 RNA。(感谢 D. L. D. Caspar 和 A. Klug)

接着, 弗伦克尔-康拉特用从普通 TMV 和变种 HR (*Holmes Rib grass virus*) 中分别得到的蛋白质和 RNA, 制成混合病毒。结果是由 TMV 的 RNA 和 HR 的蛋白质组成的病毒感染烟叶后, 出现在 TMV 感染中所特有的花叶状黄色斑点。相反, 由 HR 的 RNA 和 TMV 蛋白质组成的病毒, 能形成 HR 株感染特有的圆轮状小斑点 (ring spot)。可见, 只有 RNA 才决定感染的病症类型。

更富有戏剧性的是, 弗伦克尔-康拉特发现, 由混合病毒感染后形成的子代病毒, 它的蛋白质跟提供混合病毒 RNA 成分的亲代病毒的蛋白质在化学组成上相似, 而跟组成混合病毒的蛋白质部分的亲代蛋白质成分不同。构成 HR 株圆筒的蛋白质含有组氨酸

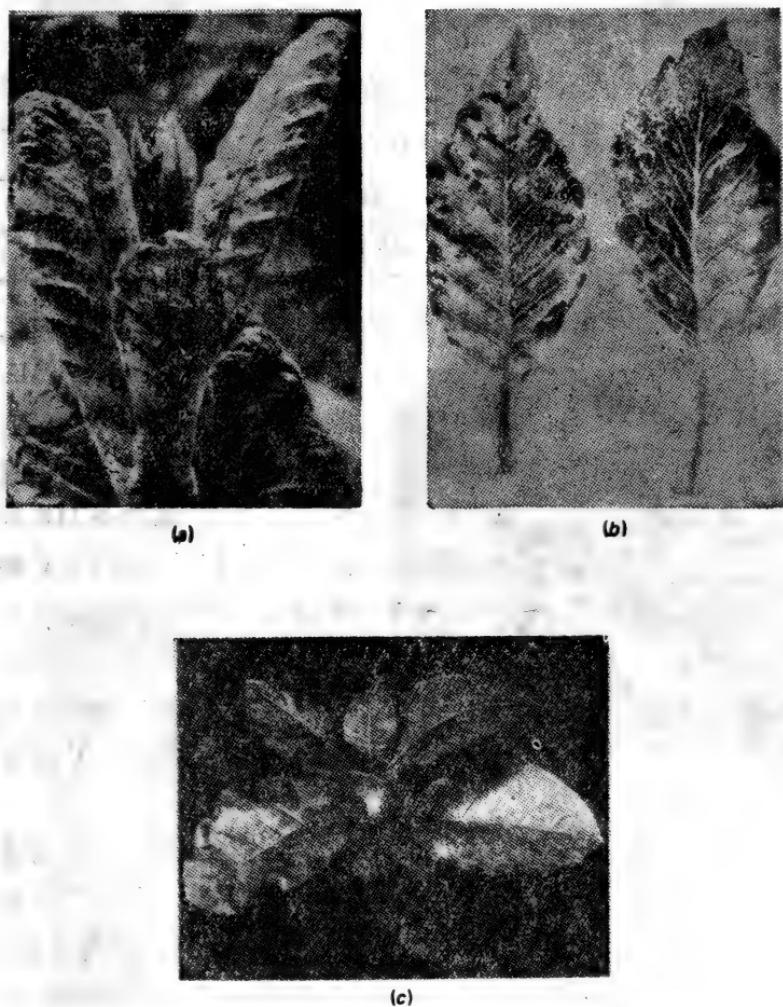


图 9-17 受烟草花叶病毒感染的烟草的叶。(a) 和 (b) 受感染的烟叶的叶面，上面布满了黄色的斑点。(c) 烟草花叶病毒的变种(HR)毒株感染的叶面，病斑小。((a) 和 (b) 图承 K. R. Keller 和 G. V. Gooding, Jr.; (c) 图承 Marvin Williams 提供)

表 9-1 TMV 的 RNA 和蛋白质的作用

亲代病毒		感染叶的外形	子代病毒的蛋白质
RNA	蛋白质		
TMV	TMV	花叶状黄色斑点	TMV 的蛋白质(没有组氨酸和甲硫氨酸)
HR	HR	小圆形轮状斑点	HR 的蛋白质(含有组氨酸和甲硫氨酸)
TMV	HR	花叶状黄色斑点	TMV 的蛋白质(没有组氨酸和甲硫氨酸)
HR	TMV	小圆形轮状斑点	HR 的蛋白质(含有组氨酸和甲硫氨酸)

和甲硫氨酸两种氨基酸。TMV 的蛋白质中不含有这两种氨基酸。

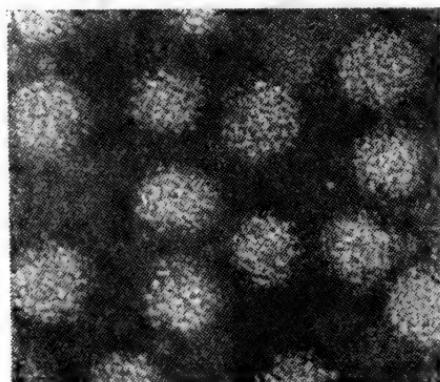


图 9-18 丛矮病毒 (bushy stunt virus) 是球形的 RNA 型植物病毒, 外形跟棒状的烟草花叶病毒完全不同。(感谢加里福尼亚大学病毒研究所)

但是用 HR 的 RNA 和 TMV 的蛋白质组成的混合病毒, 它的子代的蛋白质却含有这两种氨基酸, 那就是 HR 的蛋白质。相反, 用 TMV 的 RNA 和 HR 的蛋白质组成的混合病毒, 它的子代蛋白质不含有组氨酸, 也不含有甲硫氨基。这是 TMV 的蛋白质。

以上是证明 TMV 的遗传物质是 RNA 的决定性实

验事实。在这个实验刚结束的时候, 有两位德国科学家阿尔弗雷德·吉雷尔 (Alfred Gierer) 和格尔哈德·施拉姆 (Gerhard Schramm) 成功地使完全不含 TMV 蛋白质的精制了的 TMV 的 RNA 在烟叶上发生感染。病毒 RNA 具有基因的作用, 这一点现在已毋庸置疑了。

9.5.3 毒性 RNA 病毒

以 RNA 为遗传物质的病毒是很多的。在有感染性的 RNA

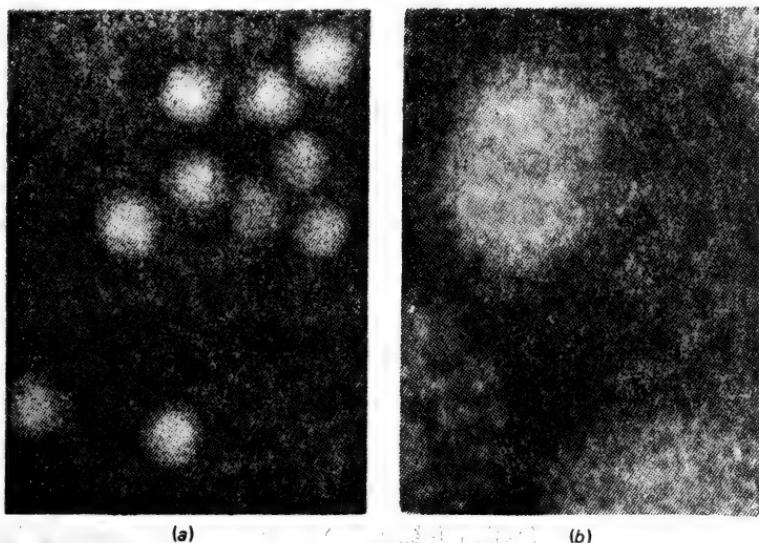


图 9-19 感染人类的两种 RNA 病毒。**(a)** 小儿麻痹病毒 (polio virus) 呈漂亮的球状。**(b)** 流感病毒 (influenza virus)，有复杂的外被。它的一小部分外被在合成病毒时取自受感细胞的膜。(感谢加里福尼亞大学病毒研究所)

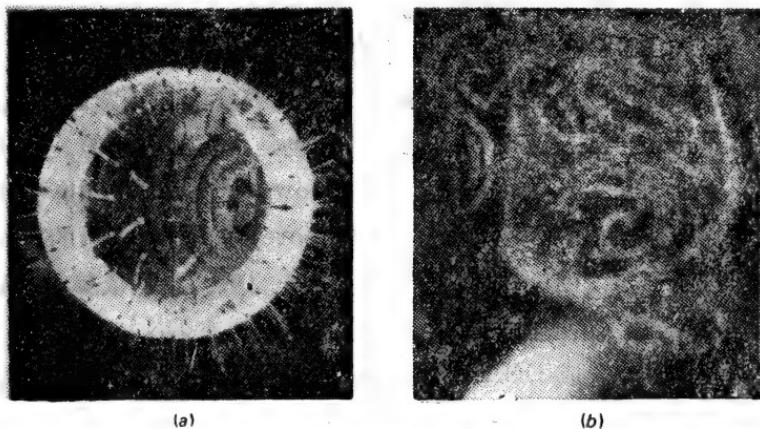


图 9-20 粘液病毒 (myxovirus) 是一种含 RNA 的动物病毒。它包括含流感病毒的亚群和引起流行性腮腺炎、麻疹、副流感等的亚群(副流感是小儿中发生的严重呼吸器官疾病)。**(a)** 粘液病毒的模型。它有柔软的蛋白质和含 RNA 的螺旋，它卷曲在复杂外被的内侧。**(b)** 副流感病毒的电子显微镜照片。它是呈暗面圆形的柔软的螺旋状物质。根据这张照片可以想象 **(a)** 图的粘液病毒模式图。(感谢 R. W. Horne)

病毒中，包括已知的全部植物病毒、部分噬菌体，还有很多致病性动物病毒（使人发生小儿麻痹症、黄热病、流行性感冒和脑炎等疾病的也是 RNA 病毒）。毒性的 RNA 病毒能巧妙地侵入寄主的 DNA→RNA→蛋白质途径。就是这些病毒的 RNA 能撇开寄主的信使 RNA，附着在核糖体上，指令它合成病毒的蛋白质。也就是说，病毒 RNA 代替了信使 RNA 的作用。

9·5·4 肿瘤病毒

植物伤癌病毒是诱发肿瘤的 DNA 病毒或 RNA 病毒的一个例子。良性肿瘤的疣是 DNA 病毒引起的。犬、牛、马、兔、小白鼠和仓鼠等的良性肿瘤是由 DNA 病毒引起的。在弄清楚 λ 噬菌体的生活以前，在这些肿瘤里找不到病毒是不可思议的。但是现在知道，病毒 DNA 整合在宿主细胞 DNA 上，原封不动地传递给子代细胞。这些病毒 DNA（跟 λ 噬菌体 DNA 不同）能使寄主转化成肿瘤细胞，并无限制地分裂下去。病毒怎样进行转化，很令人感兴趣，只是还不知道它的机理。

已知 RNA 病毒能在人以外的动物身上诱发癌或白血病。RNA 病毒能不能诱发人的肿瘤，这是研究者正在探求的重大问题。只是至今还没有确切的证明人癌也是由病毒引起的。在 1970 年，威斯康星大学的霍华德·泰明 (Howard Temin) 和麻省工科大学的戴维·巴尔蒂莫 (David Baltimore) 使 RNA 病毒的研究大大前进了一步。那年他们发现一种专一的酶，它是依赖 RNA 的 DNA 聚合酶*。这种酶能以 RNA 为模板合成 DNA。（病毒感染后诱发 RNA 合成 DNA 时的中间体，是 RNA-DNA 的杂种分子。）

这个发现强有力地支持 1964 年泰明提出的假说。他认为引

*这个酶现在叫做反转录酶 (reverse transcriptase)。这种酶的发现使分子生物学的中心法则由 $DNA \longrightarrow RNA \longrightarrow$ 蛋白质修改为 $DNA \rightleftharpoons RNA \longrightarrow$ 蛋白质。
——译者注

起肿瘤的 RNA 病毒，跟以病毒 DNA 整合到寄宿主 DNA 上去的 λ 噬菌体的活动相同。在引起恶性或良性肿瘤的全部已知 RNA 病毒的感染细胞中，已经发现依赖 RNA 的 DNA 聚合酶。但是在引起感染的毒性病毒的感染细胞中没有发现这种酶。

在白血病患者的白细胞里也发现依赖 RNA 的 DNA 聚合酶。从这些和其他事实看来，即使是人，至少是有些癌，跟动物一样是由病毒引起的。当然，这非要最终证实不可。遗憾的是目前还不能回答许多问题。例如，阻止普通细胞增殖和分裂的东西是什么？恶性肿瘤细胞为什么能优先地分裂，并能侵袭他方？动物细胞有什么控制机理在起作用？如此种种问题还不大清楚。今后如能在这方面有所突破，定能在征服癌症方面取得巨大进展。

10——遗传密码

在 1957 年，弗农·英格拉姆证实镰状细胞贫血症遗传病患者的血红蛋白跟正常人血红蛋白的差别，是由于一个氨基酸被另一个氨基酸取代而引起的。就是谷氨酸被缬氨酸取代*。他证明，基因的结构决定跟它对应的蛋白质的氨基酸排列。

基因怎么决定蛋白质的结构呢？碱基排列又怎样指定氨基酸的排列方式呢？怎样读懂遗传信息？不同种氨基酸到底由什么样的碱基组合决定的？这些都可以说是还不清楚的密码译码问题。虽然在 1960 年前密码的解读似乎还很渺茫，但是经过几年以后已被解决了。

10·1 基因密码的一般性质

密码子，即决定一个氨基酸的碱基群，是由几个碱基构成的？DNA 的 4 种碱基按理应该产生决定蛋白质中 20 种氨基酸的密码。如果 1 个碱基决定 1 个氨基酸，4 种碱基只能决定 4 种氨基酸。如果 2 个碱基组成 1 个氨基酸的密码，4 种碱基只能形成决定 16 种氨基酸的密码（4 种碱基有 $4 \times 4 = 16$ 种不同的排列方式，就是 AA、AC、AG、AT、CA、CC、CG、CT、GA、GC、GG、GT、TA、TC、TG 以及 TT）。这还是不够的。如果每 3 个碱基组成 1 个密码，就有 64 种排列方式 ($4 \times 4 \times 4$)。64 种密码对于 20 种氨基

* 血红蛋白有 α 和 β 两链。 β 链的第 6 个氨基酸对于正常人来说是谷氨酸；患者的异常血红蛋白 HbS 是缬氨酸。正常人和不同患者在第 6 氨基酸或其他氨基酸上还有一些取代现象。——译者注

酸来说就足够了。可见作为决定 1 个氨基酸密码的碱基群，即密码子至少必须有 3 个碱基。

如果由 3 个碱基组成三联体密码子 (triplet code)，密码子形成就过多。这样，大部分密码子会是没有对应氨基酸的无义密码子了吗？或者这些密码是简并的，就是 2 个以上的密码子决定 1 个氨基酸？此外，碱基排列是怎样被译码的？为了分开读密码子，有没有没有对应氨基酸的无义密码子，即逗号（，）那样的密码子呢？

在 1961 年，弗朗西斯·克里克在几位共同研究者的协助下解答了所有这些疑问。现在完全解决密码的译码问题，即决定对应于全部氨基酸的密码子的工作已准备就绪了。

10.1.1 遗传信息从一定的出发点译码

为了全面解明遗传密码的性质，克里克采用了 T4 噬菌体的 FCO 突变型。FCO 突变型是用诱变剂吖啶 (acridine) 处理后得到的。这个突变发生在西摩·本泽曾详细研究过的 rII 基因区中。克里克曾设想，吖啶（跟其他使 1 个碱基被其他碱基取代的诱变剂不同）是使 DNA 多加或缺失 1 个碱基而诱发突变的（他的这个设想以后被证实是正确的）。

克里克在 FCO 突变型中发现了极罕见的能形成正常噬菌斑（参照图 7-5）的回复突变型 (revertant)。他使这个回复突变型和未发生突变的标准噬菌体回交。如果这个回复突变型跟没有发生突变的正常噬菌体相同的话，那么，回交所得的子代噬菌体照理都应是正常的。可是克里克发现，在子代噬菌体中有 rII 突变体，这是跟最初的 FCO 突变型相同，或者是在 FCO 近旁发生突变的 rII 突变型。从用回复突变型跟正常噬菌体之间的遗传重组能得到 rII 突变型这一结果看来，回复突变型跟未发生突变的亲株不同，它有 2 个基因突变。

那么在近旁发生的第 2 个突变又是怎样抑制原先突变的影响呢？贮存在 DNA 碱基排列顺序上的信息，假定从某点出发，以 3

个碱基为一组进行阅读的。如果始读点错误，遗传信息就会以错误的三碱基组合进行阅读。实际上用三联体正确分段碱基时，不仅在一个地方，其他还有两个地方发生差错的可能。

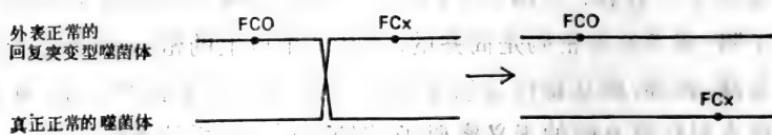


图 10-1 克里克把外表正常的回复突变型噬菌体和真正正常的噬菌体杂交，发现子代中出现少数突变型。这些遗传重组体都发生在 *rII* 基因区内，有原来的 FCO 突变型或者它的近旁有突变。原来的回复突变型兼有这两种突变，因此显示正常噬菌体的性质。

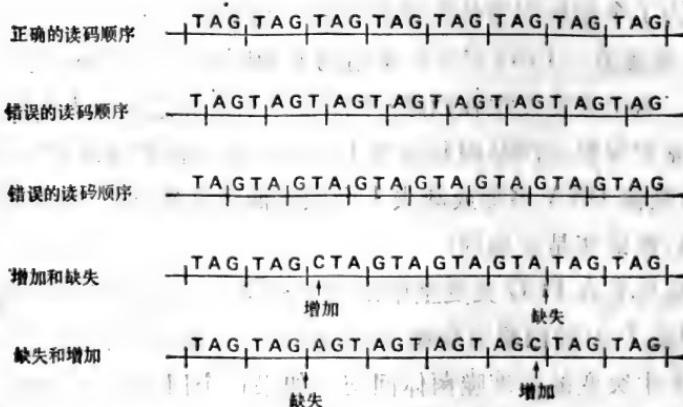


图 10-2 如果决定氨基酸的密码由 3 个碱基组成，并且碱基排列是由一定的起点按每 3 个碱基组成的三联体单位阅读的，而在读码中没有起点和终止信号，那么在划分 3 个碱基为 1 个三联体时，除了正确的方法以外，还可能有两种错误方法（为了简化，这里的碱基排列反复使用 TAG）。无论加进或缺失 1 个碱基，都会引起三联体碱基划分的错误。然而，如果紧接着又缺失或增加 1 个碱基，三联体又会恢复正确的划分。

同上述情况一样，在基因内某个地方加上 1 个碱基或者脱落 1 个碱基，从这点上分段就会发生差错而误读。但如果突变发生

在添加了 1 个碱基以后，突变点前后又发生 1 个碱基的缺失而引起又一个突变，这时由于有了第二个突变，即使误读也只发生在两个突变点之间。越过第二个突变，DNA 又成为正确的三碱基分段式阅读了。

根据上面的推论，克里克把 FCO 突变写作“+”（实际上不清楚 FCO 是添加还是缺失碱基），而把抑制它的突变（抑制基因突变 suppressor mutation）写作“-”。

克里克在具有抑制基因突变的噬菌体中找到了回复突变型。这也是 2 种 rII 突变，即 - 的抑制基因突变和克里克作为 + 的抑制抑制基因的突变。他再从抑制抑制基因的突变型中分离出抑制抑制基因的抑制基因。他把这个抑制基因也写作 -。这样，克里克一共得到 80 个 + 或 - 的突变型。

克里克利用这些突变型制备了新的具有两个突变基因的双重突变型。具有 +、- 两个突变的双重突变型很多显示正常性质，而 +、+ 或 -、- 的双重突变型从不显示正常性质。这些结果证实这一假说，DNA 的碱基排列是从一定的起点读起的，以每 3 个碱基为一组阅读。假如添加 1 个碱基，三联体分段就不能正确地分段，如果再缺失 1 个碱基，三联体就恢复成原样，而添加 1 个碱基是不能还原的。

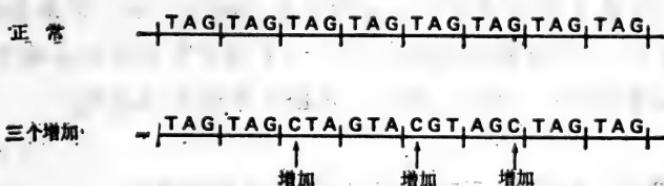


图 10·3 噬菌体 DNA 增加（或缺失）1 个碱基，生成突变型噬菌体。增加（或缺失）2 个碱基，也生成突变型噬菌体。但是，增加（或缺失）3 个碱基，会产生外表正常的噬菌体。第一次由于增加（或缺失），密码子被错误地分段，而发生第二次增加（或缺失），密码再次回复到正常的密码子分段法。

10·1·2 遗传密码的简并

大部分有+、-两方面突变的突变型，外表都是正常的。那是因为克里克研究的 $r\text{II}$ 基因所决定的 $r\text{II}$ 蛋白质作用并不重要。因此即使在+和-突变的极小部分中渗入错误氨基酸，也能显示 $r\text{II}$ 蛋白质的机能。

但是，克里克在+、-的双重突变型中发现有不正常的变异体，因此他得出结论：这些由一对突变生成的误读中，含有跟氨基酸不对应的无义三联体（如表示蛋白质合成终止的三联体等）。

如果蛋白质中的20种氨基酸只跟可能的64种三联体中的20种相对应，那么在+、-突变型中大部分照理会有不能解读氨基酸的三联体。而实际上并非如此。因此克里克认为密码是简并的。就是两种以上的三联体即密码子，决定一个氨基酸。

10·1·3 密码是三联体

最后，克里克还有这样一个问题：密码子实际上是由3个碱基还是更多的碱基组成的？他用很巧妙的方法解决了这个疑问。他小心地制备了有3个+突变或3个-突变的三重突变体，但不产生无义的三联体。这些三重突变型都是回复突变型。 $+$ 或 $-$ 的突变如果只发生一个，就成为 $r\text{II}$ 突变型。 $+$ 或 $-$ 突变如果发生在两个地方，也成为突变型。可是当 $+$ 或 $-$ 突变发生在三个地方时，就形成外表正常的噬菌体。这是完全不同的结果。于是他得出这样的结论：如果在相近的碱基中有三个地方发生添加或缺失，就能恢复正常解读。因此，密码子是由3个碱基组成的。

10·2 密码子（三联体密码）跟氨基酸的对应

克里克证明，密码子是由3个碱基组成的，而碱基排列是从某一点开始，以三联体形式一个一个阅读的。布伦纳、雅各布和梅塞尔森又证明，蛋白质是在非专一的核糖体上合成的，它使信使RNA的碱基排列翻译成氨基酸排列顺序。根据上述发现和其他

一些发现，美国马里兰州贝塞斯达的国立卫生研究所的马歇尔·沃·尼伦伯格 (Marshall W. Nirenberg) 以他的天才和幸运，弄清了怎样的三联体决定怎样的氨基酸，从而使密码译码。

尼伦伯格和哈佛大学的保罗·柴梅克尼克 (Paul Zamecnik) 以及马龙·霍格兰 (Mahlon Hoagland) 成立一个研究中心。经过几年辛勤劳动，开发了在试管内用无细胞体系人工合成蛋白质的研究。试管内的无细胞体系包括下列成分：

氨基酸。

转移 RNA (tRNA)。

把氨基酸结合到转移 RNA 上的酶。

提供反应所需能量的三磷酸腺苷 (ATP)。

核糖体。

三磷酸鸟苷 (GTP)。它跟 ATP 相似，只是 ATP 中的腺嘌呤在 GTP 中用鸟嘌呤取代。现在认为，GTP 是核糖体在 mRNA 链上移动时所需能量的提供者。在不断生长的蛋白质链上，每接上一个氨基酸约需 2 分子 GTP。

细胞的提取物，含有蛋白质合成必需的起始因子、延伸因子和终止因子。

其他，如镁离子 (Mg^{2+}) 等。

哈佛大学的研究家们用这些混合物合成了极小的蛋白质。

但是，在 1961 年尼伦伯格了解到，试管里没有加入重要的成分——信使 RNA。当他把从烟草花叶病毒 (TMV) 中分离到的 RNA 作为信使 RNA 加入后，蛋白质的合成效率提高了 200 倍。接着，尼伦伯格又证明，用人工合成的信使 RNA 也能促进蛋白质的合成。这个决定性的发现导致密码的译码。开始时他只用由碱基尿嘧啶组成的多聚尿苷酸来合成“RNA”。多聚尿苷酸明显地促进氨基酸的聚合，但是它只促进 1 种氨基酸即苯丙氨酸的聚合，结果生成叫做多聚苯丙氨酸的合成蛋白质。尼伦伯格最先知道了

密码子。就是信使 RNA 中的 UUU 三联体是苯丙氨酸的密码。

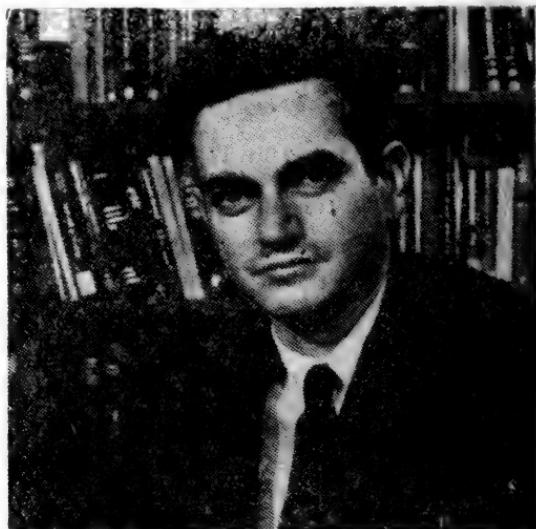


图 10-4 马歇尔·沃·尼伦伯格(1927~)作出使遗传密码译码的伟大功绩。他提出的三联体密码子跟各氨基酸的对应关系后来由 H. 戈宾德·柯拉纳(1922~)的研究证实了。他们由于研究遗传密码的功绩, 和在确定 tRNA 碱基排列顺序上作出贡献的罗伯特·威·霍利一起, 荣获 1968 年度诺贝尔医学生理学奖。(感谢 U. S. Public Health Service)

尼伦伯格后来还用不同种碱基, 以不同的配比合成不规则排列的信使 RNA。各个合成的信使 RNA 促进某几种氨基酸的聚合。尼伦伯格在这些信使 RNA 中计算各种三联体怎样形成的频率, 并把它跟被聚合的各种氨基酸的频率作比较, 来推断跟多种氨基酸相对应的三联体的碱基组成。这项研究是一个进步, 但是还不知道三联体碱基的排列顺序, 因此不能解决密码的译码。

在 1965 年, 尼伦伯格找到了密码译码的突破口。他在核糖体上使结合氨基酸的转移 RNA 跟只有 3 个碱基组成的小段信使 RNA, 即只带有一种密码子的 RNA 相混合。再使混合物通过特殊的过滤器过滤。这样, 核糖体、三联体 RNA 和结合一种氨基酸

的转移 RNA 留在过滤器上。这是因为三联体 RNA 跟核糖体结合后，又跟带有对应氨基酸的转移 RNA 结合，留在过滤器上。例如，GGC 三联体只跟带甘氨酸的转移 RNA 结合，留在过滤器上。尼伦伯格用这种方法发现什么三联体跟什么氨基酸对应。就是遗传密码被译码了。

10·3 密码的性质

象克里克预想的那样，尼伦伯格发现大部分的密码子（在总共 64 个密码子中约有 61 个），都跟氨基酸相对应。一般说来，每个

第二碱基						
第一碱基	U	C	A	G	第三碱基	
U	UUU } Phe UUC UUA } Leu UUG }	UCU } UCC UCA UCG }	UAU } Tyr UAC UAA } 终止 UAG }	UGU } Cys UGC UGA } 终止 UGG } Try	U C A G	
	CUU } Leu CUC CUA CUG }	CCU } CCC CCA CCG }	CAU } His CAC CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC CGA CGG }	U C A G	
	AUU } Ile AUC AUA } Met AUG > 起始	ACU } ACC ACA ACG }	AAU } Asn AAC AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC AGA AGG } Arg	U C A G	
	GUU } Val GUC GUA } Val GUG > 起始	GCU } GCC GCA GCG }	GAU } Asp GAC GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC GGA GGG }	U C A G	

图 10·5 遗传密码。左栏中的碱基是三联体中的第一个碱基。上栏中的碱基是三联体中的第二个碱基。右栏中的碱基是三联体的第三个碱基。氨基酸用略号表示。从本表知道，除色氨酸(try)和甲硫氨酸(met)以外，决定氨基酸的三联体一般有两种以上，而决定同一种氨基酸的三联体通常只是第三个碱基不同。

氨基酸都由几个密码子决定。这些密码子仅仅只有第三个碱基不同。例如，苯丙氨酸的密码子是 UUU 和 UUC，甘氨酸的密码子是 GGU、GGC、GGA 和 GGG 四种。

不是氨基酸密码的 UAA、UAG、UGA 等三个无义密码子有什么作用呢？这点很快就清楚了，它们是用来分段的密码子，全部作“句号”，表示蛋白质合成在这里终止。AUG 和 GUG 两个密码子意味着“从这里开始”。正象前面介绍的，AUG 在细菌中指令着跟带有甲酰甲硫氨酸的转移 RNA 结合。在蛋白质链的起始部分以外的地方，AUG 还指令甲硫氨酸，GUG 指令缬氨酸。

10·4 遗传密码的确证

尼伦伯格用小段三联体信使 RNA 和硝酸纤维滤纸，成功地解决了密码子和氨基酸的对应关系。但是反应仅仅在试管里。在体内会不会解读错误呢？也就是说在真正的活细胞中 DNA 碱基排列被翻译成蛋白质的氨基酸排列时能正确解读密码吗？

美国威斯康新大学的戈宾德·柯拉纳 (H. Gobind Khorana) 成功地合成了具有正确碱基排列顺序的信使 RNA，并根据它的指令研究在核糖体上合成的氨基酸排列。例如，UGUGUG……是以 UGU-GUG-UGU-GUG……那样交替排列的 2 种三联体顺序读的，它指令合成以半胱氨酸和缬氨酸交替排列的蛋白质。AUCAUCAUC……，根据不同的起始点阅读，有 AUC-AUC-AUC……、UCA-UCA-UCA……、CAU-CAU-CAU……三种读法。事实上，它合成多聚异亮氨酸、多聚丝氨酸、多聚组氨酸等三种均一而不同的“蛋白质”。

柯拉纳合成了比一个三联体更“自然的”信使，并且用它清楚地确证曾带有疑问的尼伦伯格所推定的三联体。当然还有疑问。在活细胞中这些密码子当真被那样使用吗？

10·4·1 异常蛋白质的确证

弗农·英格拉姆研究了异常血红蛋白中的氨基酸取代。它是证实尼伦伯格的三联体是真正的三联体的证据。英格拉姆发现，正常血红蛋白中的谷氨酸，在镰刀形红细胞的血红蛋白中被缬氨酸取代，在另一种异常血红蛋白 C* 中被赖氨酸取代。根据尼伦伯格密码，这些氨基酸的取代可能就是 1 个碱基取代其他碱基而引起的。谷氨酸的密码是 GAA 和 GAG，缬氨酸的密码是 GUU、GUC、GUA 和 GUG，赖氨酸的密码是 AAA 和 AAG。假如正常血红蛋白中谷氨酸的 RNA 密码子是 GAA，那末只要第 2 个碱基发生变化，变成 GUA，就是缬氨酸的密码子；第 1 个碱基发生变化，就变成赖氨酸的密码子 AAA。

很多研究者研究了多数异常血红蛋白的氨基酸取代。弗蓝克尔-康拉特弄清了许多 TMV 突变型的蛋白质中的氨基酸变化。美国斯坦福尼亚大学的查尔斯·亚诺夫斯基 (Charles Yanofsky) 研究了细菌色氨酸合成酶十多个突变的氨基酸取代情况。无论在哪种场合，都能从尼伦伯格三联体表中发现，各种碱基中只有一个不同的三联体，都能跟正常氨基酸和在突变型中取代它的氨基酸相对应。

乔治·斯特雷辛格更清楚地确证了密码子。他比较了两种溶菌酶的同一部分的氨基酸排列顺序。一种是由正常噬菌体感染得到的，另一种是由一个双突变噬菌体（如同克里克在解明密码时使用的那种）感染后得到的。正常酶的部分氨基酸排列和具有+、-突变酶的部分氨基酸排列如下：

正常部分：lys.ser.pro.ser.leu.asn.ala.ala

突变部分：lys.val.his.his.leu.met.ala.ala

这里可以套用各氨基酸的密码子，以正常蛋白质的碱基排列为基准。如果它在某处缺失一个碱基，在后面的另一处又添加一个碱基，我们就能知道决定突变型蛋白质的氨基酸排列信息的碱基

* 前一种是 HbS 异常血红蛋白。这种异常血红蛋白是 HbC。——译者注

变换情况。那就是

正常排列: AA? · **A**GU·CCA·UCA·CUU·AAU·GC?

突变体的排列: AA? · GUC·CAU·CAC·UUA**G**·GC?



有趣的是在这个蛋白质部分中,如丝氨酸、丙氨酸和组氨酸那样的氨基酸会连续出现2次,每次都由不同的密码子来指定。这说明遗传密码确实是简并的。

10.4.2 从 RNA 的碱基排列证明密码

1969年以来已能更直接、更出色地确证密码子。也就是说,已经决定几种RNA噬菌体的RNA大片断碱基排列顺序,并跟组成噬菌体的专一蛋白质的已知氨基酸排列顺序进行比较。

弗雷德里克·桑格采用类似于他发明的分析氨基酸排列顺序的方法,第一个成功地确立了信使RNA的碱基排列顺序。(为什么不研究DNA的碱基排列而研究RNA的碱基排列?那是因为这一方面的最高权威弗雷德里克·桑格到了1973年才首创决定DNA碱基排列的技术。)桑格和他的同事们用尼伦伯格的密码,证明了R17噬菌体RNA的57个碱基排列和噬菌体外壳蛋白质的19个氨基酸之间的对应关系。外壳蛋白质的全部氨基酸排列,是哈佛大学的克劳斯·韦柏(Klaus Weber)早已弄清楚的。其他部分的碱基排列以后也被证明,这里只表示它的一小部分。

分离跟蛋白质起始部分对应的RNA的巧妙方法是琼·阿盖特辛格·施泰茨(Joan Argetsinger Steitz)开创的。这个RNA部分所以重要,是因为那里含有蛋白质合成的起始信号。施泰茨她们在不合成蛋白质的条件下,先在起始部位(参考图9-11“起始”)把噬菌体RNA、核糖体和甲酰甲硫氨酸转移RNA混合,形成起始复合体。然后加进RNA分解酶,起始部位就由核糖体的保护而保存下来, RNA的其他部分被分解。

施泰茨博士用这个方法研究R17噬菌体的起始部位。R17噬

菌体跟其他类似的噬菌体一样，只能合成 3 种蛋白质。这就是构成噬菌体粒子的外壳蛋白质、噬菌体成熟所必需的 A 蛋白质，和复制噬菌体 RNA 的聚合酶（依赖 RNA 的 RNA 聚合酶）。施泰茨成功地查明指令合成三种蛋白质起始部分的碱基排列顺序。

此外，组成 R17 噬菌体外壳蛋白终端的基因部分的密码子部分的碱基排列以及从外壳蛋白质的终点到 RNA 合成酶合成起点间的碱基排列顺序也全部查明。另一个 RNA 噬菌体 Q₈ 的跟外壳蛋白质最初 6 个氨基酸相对应的 RNA 碱基排列顺序以及它前面 10 个碱基排列也都弄清楚了。

fMet Ala Ser Asn Phe	
AGA GCC UCA ACC GGG GUU UGA AGC AUG GCU UCU AAC UUU	
R17 外壳蛋白质	
fMet Arg Ala Phe Ser	
CC UAG GAG GUU UGA CCU AUG CGA GCU UUU AGU G	
R17 "A" 蛋白质	
Gly Ile Tyr fMet Ser Lys Thr Thr Lys	
GGU AUC UAC UAA UAG AUG CCG GCC AUU CAA ACA UGA GGA UUA CCC AUG UCG AAG ACA ACA AAG	
R17 外壳蛋白质	

图 10-6 本图表示 RNA 噬菌体 R17 蛋白质中，两种蛋白质翻译始点附近的碱基排列和其中一种蛋白质终止密码及下一个蛋白质始点之间存在的全部碱基排列情况。碱基排列所决定的氨基酸写在碱基的上面。三种蛋白质的合成全部由 AUG “起始”密码开始。外壳蛋白质的终点有两个连续排列着的停止信号 UAA 和 UAG，它指示“停止”。在双重“停止”信号和 AUG “起始”信号间，常常还有一个“停止”三联体。这段碱基排列不能翻译蛋白质，它的功能还不清楚。

把这些 RNA 噬菌体的 RNA 的碱基排列，跟决定蛋白质的氨基酸排列作比较，有可能更直接地弄清楚遗传密码。并能从这个碱基排列中了解有关分段的有趣问题。

在上面四种情况下，起始的密码子总是 AUG 而不是 GUG。这是一种偶然巧合，还是把 GUG 作为起始密码子是实验错误呢？在起始密码子前隔开 2~9 个碱基组常能看到终止密码 UGA。这

是什么呢？已经有一个例说明一个蛋白质的终止部位和下一个蛋白质起始部位相对应的碱基排列以及它们之间的碱基排列，这一整段的全部 RNA 碱基排列已弄明白了。这里作为终止的是 UAA 和 UAG 两个终止密码子。这种并列的双重终止是典型的吗？在终止密码子和继续开始密码子 AUG 之间常常隔有 30 个碱基，这是为什么呢？这是不翻译成蛋白质的部分。

10·4·3 碱基排列和基因构造

1972 年英国凯恩特大学的菲尔斯 (W. Fiers) 和他的同事们，发表了在决定基因的全部碱基排列的研究中获得成功，建立了惊人的业绩。这个基因是很象 R17 的 MS2 RNA 噬菌体的外壳蛋白质基因。他们不仅完全弄清了基因的碱基排列顺序，还弄清了基因前后的不翻译成蛋白质部分的碱基排列顺序，以及下一个蛋白质即聚合酶起始部分的碱基排列顺序。

菲尔斯确定的 49 个密码子也证实了尼伦伯格的遗传密码子。在 MS2 的分段中，就是在 MS2 外壳蛋白质和聚合酶之间相隔 30 个碱基排列，除了 1 个碱基以外跟 R17 的都相同。可见这个部分是 RNA 机能的重要部分。

在 RNA 链上有许多不能翻译的部分（这些噬菌体 RNA 的 3400 个碱基中只有 2800 个碱基用于译码成 3 种蛋白质）。在噬菌体 RNA 碱基排列的研究结果中，令人惊讶的是它的复杂结构。从许多事实中得到启发：RNA 链是折叠着的，有若干双链，顶端呈环状。桑格确定了 R17 噬菌体 RNA 的 57 个碱基部分的排列顺序，其中 38 个碱基被认为可能象 DNA 碱基对那样，在碱基间形成氢键。从以后搞清的碱基排列中，也显示 RNA 呈部分双链结构的复杂形状。

菲尔斯对自己确定的碱基排列顺序的长 RNA 分子，提出了一个使人难以置信的结构。这个模型是按照使尽可能多的碱基配对，以取得最稳定的结构这样的设想提出来的。他给这个结构起

图 10-7 MS2 RNA 噬菌体的外壳蛋白质合成基因的碱基排列顺序。这里表示外壳蛋白质的 129 个氨基酸和下一个蛋白质即聚合酶的前 6 个氨基酸。在外壳蛋白基因的前面存在的碱基排列, 以及外壳蛋白终止基因和聚合酶基因之间的碱基排列, 不能翻译成蛋白质。它的功能不明。(据 W. Min Jou, G. Haegeman, M. Y. Sehaert, and W. Fiers, *Nature*, 237: 82 (1972), 并感谢 W. 菲尔斯)

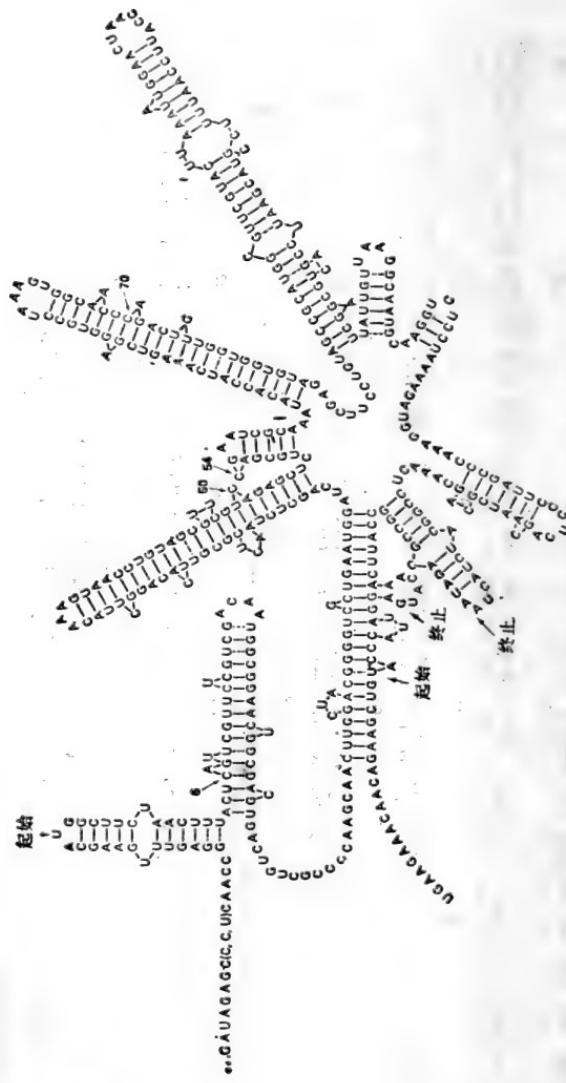


图 10-8 MS2 噬菌体的外壳蛋白基因的花形结构模型。注上“起始”和“终止”等的三联体用宋体字印刷。箭头指出的第 6、第 50、第 54、第 70 个三联体，它们都是 CAG。这在本文中论述。（根据 W. Min Jou, G. Haegeman, M. Ysebaert, and W. Fiers, *Nature*, 237:82 (1972)，并感谢 W. 菲尔斯）

了一个很好的名称，叫花形模型。这个模型有一根长长的双链的“柄”和围着中心向四周展开的双链“花瓣”。从种种事实看来，这种模型基本上是正确的。

在“花形模型”中，表示外壳蛋白开始的 AUG，位于双链部分一端的单链环上。另外，下一个蛋白质即聚合酶的起始密码 AUG 位于双链“柄”的中间。这个事实能巧妙地说明奇异的遗传现象。

倘若碱基的取代突变在途中变成终止密码子（如 CAG→UAG），那末蛋白质的合成就会停止。如果外壳蛋白的第 6 个密码子发生如上的突变，那末不仅外壳蛋白质本身不能合成，而且下一个蛋白质即聚合酶也不能合成。如果在 50、54 或 70 号的密码子上发生同样的突变，那只有外壳蛋白质的合成受阻（参照图 10-8）。

“花形模型”可以说明一个问题。外壳蛋白质的合成一到第 50 号密码子，就通过双链的“柄”，双链结构恐怕要破坏（解链），使原来在“柄”上形成碱基对的聚合酶基因的起始密码子向外暴露。另一方面，如果外壳蛋白质的合成在第 6 个密码子上终止，“柄”部仍然保持双链，不解链，聚合酶的起始部位不能附着在核糖体上，因此不能翻译成蛋白质。

RNA 噬菌体的 RNA 有三种机能。除了跟其他信使 RNA 一样起到合成蛋白质的密码作用外，它跟其他信使 RNA 不同，能作为模板合成大量噬菌体 RNA，来识别聚合酶。RNA 噬菌体的 RNA 更多地包含在成熟噬菌体中，它既有不翻译蛋白质的长尾，又有复杂的碱基对结构。这种不可思议的性质反映噬菌体的什么特异机能呢？还有，它在哪些部分是跟所有信使 RNA 共同的？为了解答这些问题，研究者们正在研究决定血红蛋白分子、抗体以及其他蛋白质合成的信使 RNA 的碱基排列。一旦获得成果，上述疑问也就迎刃而解了。

10·5 一切生物的密码都是共同的

遗传密码能够通过在试管内用合成信使 RNA 和细菌核糖体进行实验而推定。首先确认的是侵染烟叶和细菌的病毒、非病毒侵染的细菌以及人的血红蛋白。不仅从这些初期获得的证据，还从后来得到的事实证实，遗传密码无论对于兽类、细菌、病毒还是植物都是相同的。

11 细胞的调节机理

活细胞里成千上百的化学反应是怎样不断协调的呢？组成蛋白质的氨基酸必须合成，但不能等量地制造。甘氨酸到处都有，色氨酸却比较稀少。从细胞的经济角度看，色氨酸应该只合成少量。如果细胞里色氨酸够用，必然要完全停止合成。这时不仅现有的合成色氨酸的酶作用被阻碍，酶本身的合成也立即停止。这个事实是在 1950 年发现的。

氨基酸以及 DNA 和 RNA 的碱基等一切细胞必需的物质，它们的合成以同样方法来调节。如果某物质供应充足，这个物质的合成就被抑制。另外，把它作最终产物的反应的酶的合成也被阻遏。也就是说，细胞所必需的物质的合成是两个负的调节系统，就是由抑制酶的活性和阻遏酶蛋白质的合成来调节的。

有些物质，通常是糖类，分解时产生能量。细胞以葡萄糖作能源。如果没有葡萄糖，那时细胞就合成酶，把能做能源的物质吸入内部而使它分解。根据底物的存在而诱导合成作用于这种底物的酶，这种调节系统是本世纪初才发现的。

把酵母等微生物，例如从含葡萄糖的培养基里移到含有乳糖的培养基时，有几个小时酵母细胞不繁殖。在这适应期内细胞合成了二、三种蛋白质。其中一种是在葡萄糖代谢中不需要而在乳糖代谢中是必需的酶，另一种是使原来对乳糖没有通透性的细胞膜能让乳糖在细胞内浓缩的蛋白质或酶。细胞的这种调整一旦完成，酵母又恢复繁殖。

一种物质的存在，诱导合成分解这种物质所必需的酶，这一点表面看来是正调节。近半个世纪以来，这方面的研究很活跃。到五十年代和六十年代巴黎巴斯德研究所的弗朗苏瓦·雅各布和雅克·莫诺等终于搞清了这个调节系统的因素。结果基本上是简单的。他们证明上面提到的情况表面看来是正调节和负调节，其实本质上都是负调节，只不过是一个问题的两个方面罢了。

11·1 酶合成的诱导和阻遏

雅各布和莫诺研究了突变对三个基因的影响，这三个基因控制分解乳糖所必需的三种酶的合成。这些基因一个个并排排列着，形成乳糖基因区（即乳糖操纵子 lac-operon——译者注）。其中一个基因有 β -半乳糖苷酶的信息，能把属于双糖的乳糖分解成它的组成成分半乳糖和葡萄糖。其他两个基因有两种酶的信息，一种

是合成使乳糖能进入细菌细胞中的透酶，一种是功能还不清楚的乙酰基转移酶。

在乳糖以外的糖液中繁殖的细菌，几乎不合成分解乳糖的三种酶。例如， β -半乳糖苷酶只含二、三个分子，而乳糖培育的细菌， β -半乳糖苷酶分子多达 5000 个。这是伴随底物存在而合成酶的调节机理的作用的缘故。

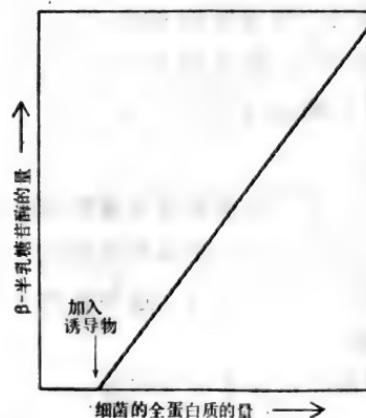


图 11-1 繁殖中的细菌的诱导合成 β -半乳糖苷酶。加诱导物前不合成酶。加诱导物以后，立即开始合成 β -半乳糖苷酶，并随着细菌的繁殖不断增加。

呢？下列发现提供解答这个问题的重要关键。化学结构类似乳糖

11·1·1 诱导：阻遏物跟操纵基因结合

乳糖怎样诱导乳糖酶的合成

的物质是良好的诱导物^{*},但它本身不能成为由于它而合成的酶的底物。根据这个事实得出结论:酶本身不参与自身的诱导。

雅各布和莫诺认为决定诱导酶的是两个不同的基因群,并且证实它的存在。一个是结构基因,它决定酶和其他蛋白质的结构(在乳糖基因区里有三个结构基因,决定 β -半乳糖苷酶、乙酰基转移酶和透酶的氨基酸排列)。另一个是调节基因,它使结构基因或“开”或“关”,使蛋白质的合成有时进行,有时停止。

根据雅各布和莫诺的推断,如果真有不同于结构基因的调节基因等别的基因,那末照例应该得到结构基因正常、调节基因有突变的突变型。这种突变型即使没有诱导物也能合成有关的酶,或者即使有诱导物也不能合成有关的酶。再说,假如在调节基因上发生一个突变,象乳糖基因区三个基因那样互相关连的几个结构基因,就应该同时受到影响。雅各布和莫诺发现了这类突变型。

组成性突变型 (constitutive mutant) 生来就不能阻止乳糖基因区的酶合成。细胞不需要诱导物也能全力合成酶。这种突变型细胞合成的 β -半乳糖苷酶约占整个蛋白质含量的6~7%。

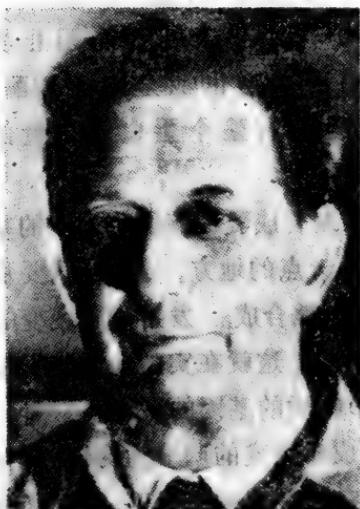
雅各布和莫诺确定了这种能无限制合成乳糖酶的突变体的基因图的位置。它在三个结构基因稍外一点的地方。这样,只要那里发生突变,三种乳糖酶就都被无限制地合成。发生这种突变的基因的物理位置跟乳糖的结构基因不同,这就在实验上证明了细胞有调节基因即指令合成专一的调节物质的基因的假说。

对于组成性突变型,似乎没有合成对突变的调节物,又不具有阻遏活性。酶之所以合成,是由于不存在调节物。所以,当没有诱导物时,调节物变成酶合成的抑制物,即阻遏物 (repressor)。雅各布和莫诺根据阻遏物能阻止信使 RNA 从结构基因上转录这一

* 这种物质就是异丙基硫代半乳糖苷 (isopropylthio-galactoside),简称 IPTG。



弗郎苏瓦·雅各布



昂德雷·勒沃夫 雅克·莫诺



图 11-2 巴黎巴斯德研究所的弗郎苏瓦·雅各布、昂德雷·勒沃夫(André Lwoff)和雅克·莫诺巧妙地解决了细菌中的调节机理,因此在 1965 年得到诺贝尔医学生理学奖。(感谢巴斯德研究所)

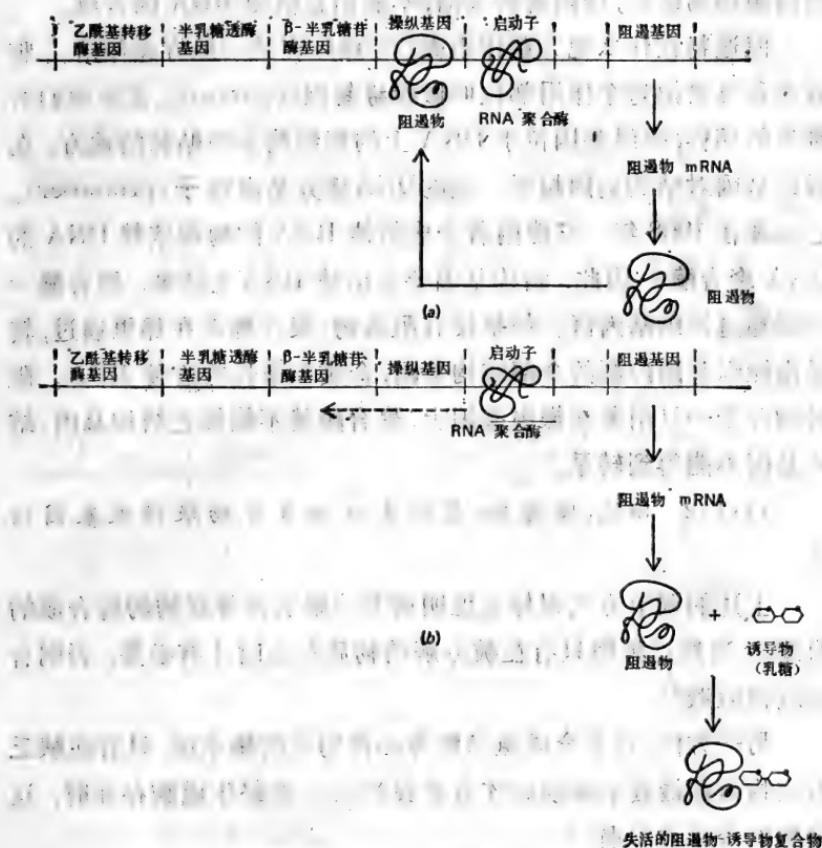


图 11-3 细菌的乳糖分解酶合成的诱导机理。 (a) 在没有乳糖时, 调节基因合成的阻遏物跟操纵基因结合, RNA 聚合酶阻碍三个乳糖分解酶基因转录信使 RNA。 (b) 在有乳糖时, 三个乳糖分解酶被诱导合成。这些酶对乳糖摄入细胞和分解代谢都是必要的。诱导物跟阻遏物一结合, 阻遏物就失活而不能再跟操纵基因结合。这样, RNA 聚合酶就能在那里通过, 乳糖基因也就能转录。

点，确认阻遏物有这种机能。但是如果诱导物如乳糖存在时，诱导物同阻遏物结合，使阻遏物失活，不能阻止信使 RNA 的合成。

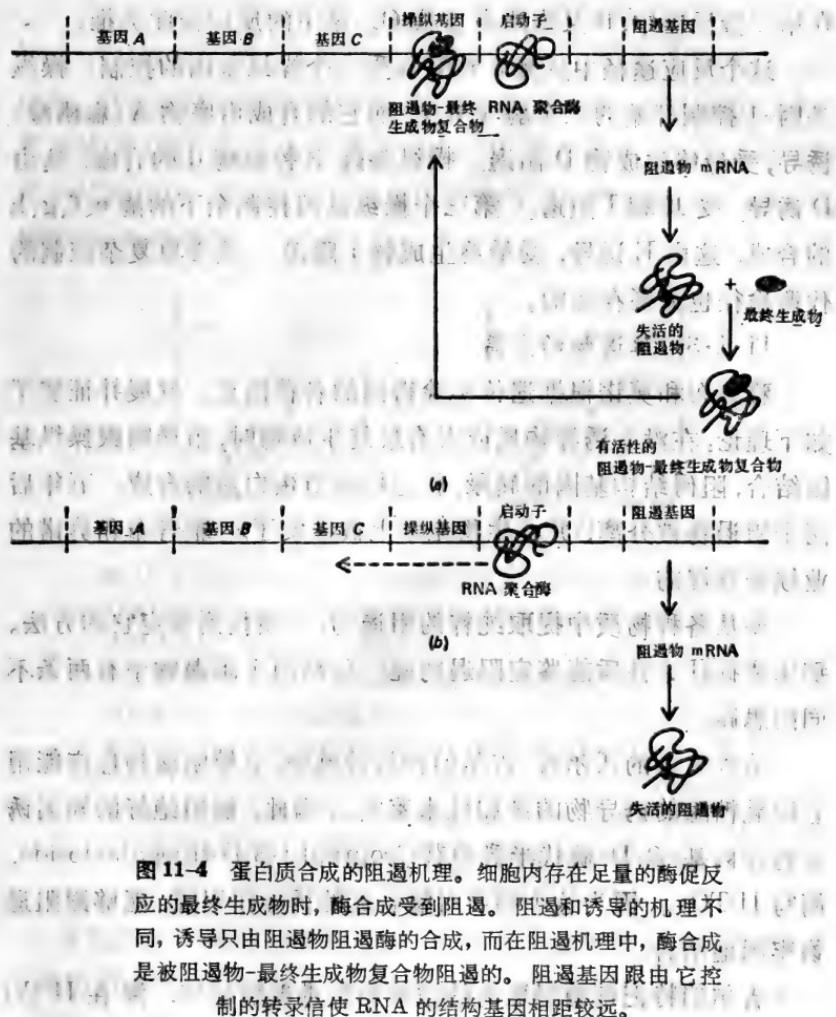
阻遏物在什么地方起作用呢？它理应在某一地方起作用。雅各布和莫诺把这个作用部位叫做操纵基因 (operator)。正象他们所推论的那样，操纵基因位于 DNA 上的跟结构基因贴邻的地方。在操纵基因对结构基因相反一边的DNA部分是启动子 (promoter)。它发现在 1968 年，它能附着合成信使 RNA 的酶即依赖 DNA 的 RNA 聚合酶。因此，结构基因要在信使 RNA 上转录，聚合酶一定要通过操纵基因区。如果没有阻遏物，聚合酶能在那通过，转录由操纵基因控制的全部结构基因，合成一条长的信使 RNA。阻遏物分子一旦附着在操纵基因上，聚合酶就不能接近结构基因，结构基因不能得到转录。

11·1·2 阻遏：阻遏物-最终生成物复合物跟操纵基因结合

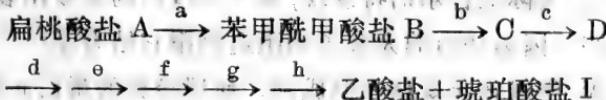
上述的调节方式很好地说明调节分解乳糖等底物的酶合成的机理。当然这种酶只有在被分解的物质存在时才有必要，否则合成就被阻遏。

另一方面，对于合成氨基酸等必需物质的酶来说，只有在缺乏合成物质即最终生成物时才有必要产生。最终生成物存在时，这种酶的合成被阻遏。

这种阻遏机理跟酶的诱导机理有一点是不同的。诱导酶的合成时，阻遏物本身能跟操纵基因结合，而阻遏物-诱导物复合物不能跟操纵基因结合。所以蛋白质的合成只在有诱导物时进行。阻遏酶的合成时，跟操纵基因结合的是阻遏物-最终生成物复合物，阻遏物单独不能跟它结合。也就是说，蛋白质的合成只在没有最终生成物时进行。可见诱导和阻遏产生相反的调节效果，但二者基本上是相同的。就是它们都是根据条件使酶的合成受到阻遏的负调节系统(参照图 11-4)。



诱导和阻遏互相协同, 微妙地调节酶合成的速度。例如扁桃酸盐分解成乙酸盐和琥珀酸盐的代谢反应就是这样。



在反应刚开始时, 扁桃酸盐 A 被酶 a 变成苯甲酰甲酸盐 B。

在第二步反应中, B 又靠酶 b 变成 C。余下的反应依此类推。

这个反应途径中从酶 a 到酶 h 受三个操纵基因的控制。操纵基因-1 控制开始的三个酶 a、b、c, 而它的合成由底物 A(扁桃酸)诱导, 受最终生成物 D 阻遏。操纵基因-2 控制酶 d 的合成, 这由 D 诱导, 受 E 和 I 阻遏。第三个操纵基因控制余下的酶 e、f、g、h 的合成, 这由 E 诱导, 受最终生成物 I 阻遏。接受更复杂控制的代谢途径也无疑存在的。

11·1·3 阻遏物的分离

雅各布和莫诺根据遗传实验得到的各种信息, 发展并证实了如下理论: 在没有诱导物质或者有最终生成物时, 阻遏物跟操纵基因结合, 阻碍结构基因的转录, 就这样调节蛋白质的合成。五年后两个阻遏物被分离, 并在生物化学上被证实了。雅各布和莫诺的业绩是辉煌的。

要从各种物质中提取纯粹的阻遏物, 必须找到鉴定它的方法。那末依据什么性质能鉴定阻遏物呢? 分离两个阻遏物中有两条不同的思路。

哈佛大学的沃尔特·吉尔伯特教授推断, 乳糖阻遏物应能用它跟乳糖酶的诱导物的亲和性来鉴定。因此, 他用绝好的知名诱导物异丙基- β -D-硫代半乳糖苷(isoprophyl- β -D-thiogalactoside, 简写 IPTG)。因为这个物质对酶合成的诱导作用强, 能够跟阻遏物牢固地结合。

吉尔伯特把细菌提取物的浓缩物装进玻璃纸袋, 浸在 IPTG 溶液里。象蛋白质那样的大分子不能透过玻璃纸而留在袋内。小分子 IPTG 能自由通过, 照理说它在袋内外的浓度是相同的(参见第 3 章)。实际上吉尔伯特发现, 袋内 IPTG 的浓度比袋外的浓度略高一些。因为袋内的大分子即阻遏物跟它结合了。

今天, 阻遏物无疑已精制成功。使用经典的蛋白质精制法, 已能测定阻遏物的有无以及 IPTG 多进入玻璃纸袋的量。

另一方面，也是在这个时候，哈佛大学的马·扑泰兴(M. Ptashne)研究分离了 λ 噬菌体的阻遏物。如上所述， λ DNA一进入细胞，就发生活跃的侵染反应，制造子代噬菌体，杀死细胞。或者噬菌体的DNA整合入细菌的DNA中，随细菌的DNA一起复制而不危害细菌。那末，决定噬菌体侵染方向的物质是什么呢？不是别的，正是阻遏物。

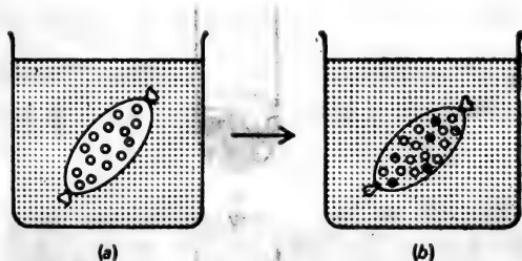


图 11-5 利用乳糖基因的阻遏物跟诱导物质结合而浓缩的性质，分离这种阻遏物。(a) 把含有阻遏物的细菌细胞的浓缩提取物装入玻璃纸袋，把袋放在 IPTG 溶液里。IPTG 是乳糖基因的优良合成诱导物。它的分子小，能自由地通过玻璃纸袋。阻遏物等蛋白质由于分子大，不能通过玻璃纸上的细微小孔。(b) IPTG 侵入玻璃纸袋。结果袋内的 IPTG 浓度比袋外的浓度略高。这是因为少量 IPTG 跟袋里的阻遏物结合。吉尔伯特花了几个月的时间得到 IPTG 的浓度差，研究浓缩细胞提取液的方法，最终取得成功。由于这种成功，用蛋白质的精制技术和这种阻遏物的活性检定技术，使阻遏物的精制一下子有了进展。

λ 噬菌体的调节基因写作 cI ，它参与阻遏物的合成，阻碍生产子代噬菌体所必需的 λ 基因的转录。当 λ DNA被细菌DNA整合时，细菌不断合成阻遏物， λ 基因关闭。

扑泰兴所以成功地分离阻遏物，是因为他利用了一个条件，即受 λ 侵染的细菌所合成的蛋白质中有5~10%是阻遏物。他把正在合成阻遏物的细菌，放在含有用放射性氚(^3H)标记的氨基酸的培养基里繁殖。这样，细菌合成的蛋白质，包括 λ 阻遏物，也被氚所标记。同时，扑泰兴把不能合成 λ 阻遏物的细菌，放在含有用 ^{14}O

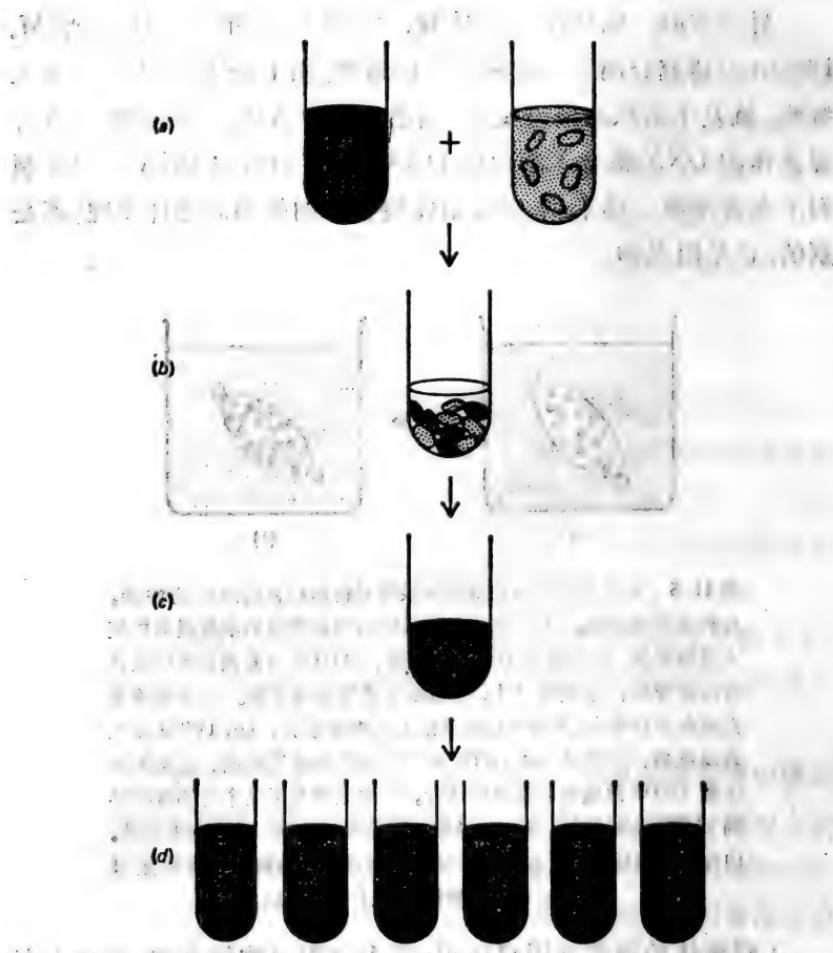


图 11-6 分离 λ 阻遏物的方法。(a) 处理细菌: 把能够合成占蛋白质 5~10% 的 λ 阻遏物的细菌, 放在含放射性氚的培养基中繁殖(图上用涂黑表示)。另外把不能合成 λ 阻遏物的同类细菌放在含放射性¹⁴C的培养基中繁殖(用细点表示)。(b) 把上述两种细菌混合后浓缩。(c) 制备提出物。(d) 把提出物中的多种蛋白质用跟纸色谱法相似的柱色谱法分离。任何分离组分都兼有³H 和¹⁴C。但有一种蛋白质与众不同, 它只含有³H, 这就是 λ 阻遏物。因为只有用³H 标记的细菌才能合成 λ 阻遏物, 用¹⁴C 标记的细菌不能合成这种蛋白质。

标记的氨基酸的培养基里繁殖。由此合成的不含有阻遏物的蛋白质就被¹⁴O所标记。

扑泰兴把这些用³H和¹⁴O标记的细菌混合起来，并从混合物中得出分离组分。结果大部分蛋白质分离组分含有³H和¹⁴O。但是有一种蛋白质只含³H，这就是 λ 阻遏物。

吉尔伯特和扑泰兴用两种截然不同的方法成功地分离了乳糖阻遏物和 λ 阻遏物。这些阻遏物，正如以前预料那样，都是蛋白质。它们的分子量也都很大。如乳糖阻遏物由分子量为38000的四个亚单位组成， λ 阻遏物也是由分子量为28000的四个亚单位组成的。



图 11-7 结合在 DNA(大概是 λ 操纵基因)上的 λ 阻遏物的电子显微镜照片。(感谢杰克·格里菲斯)

再说,当他们用精制的阻遏物做实验时,发现阻遏物能直接跟叫做操纵基因的DNA部位结合。这结果证明了雅各布和莫诺的学说。吉尔伯特和朴泰兴发现 λ 阻遏物只跟 λ DNA而不跟其他DNA结合,乳糖阻遏物也只能跟含乳糖基因的DNA结合。加进了诱导物,阻遏物从DNA上游离下来。

11·1·4 阻遏物怎样跟DNA结合?

在吉尔伯特分离乳糖阻遏物时,跟他通力协作的本诺·米勒-希尔(Benno Müller-Hill)和几个同事一起在1972年揭示了乳糖阻遏物是怎样跟DNA的特殊碱基排列,即跟操纵基因部分结合的,并提出了非同寻常的模型。

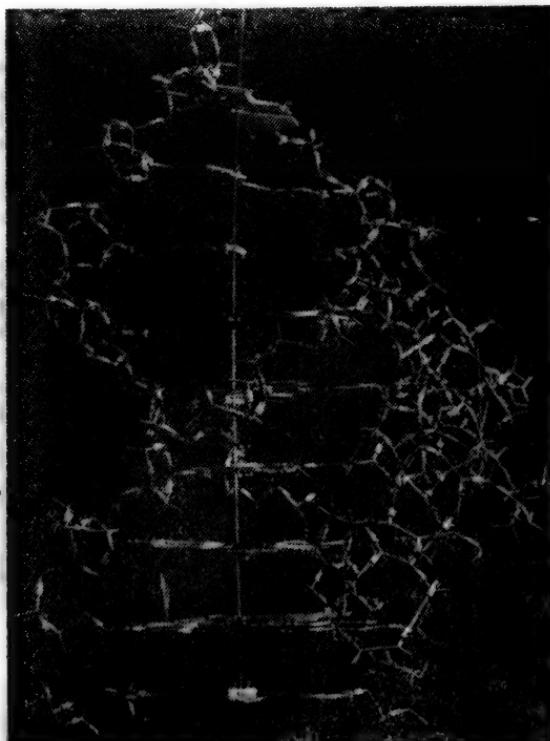


图11-8 结合在DNA上的乳糖阻遏物的模型。(根据E.Adler et al., *Nature*, 237:322 (1972), 并感谢本·米勒-希尔)

首先，它们分离了许多阻遏物突变型，并确定了这些突变型的基因图位置。他们了解到，在基因的一端，即对应于蛋白质的 N 末端的地方发生突变，阻遏物就完全失去操纵基因结合的能力。因此得出，阻遏物的 N 末端是跟 DNA 的结合部位的结论。而且，这些突变集中在决定蛋白开头 50 个氨基酸的区域中。

接下来他们确定了最初 50 个氨基酸的排列顺序，并制成这 50 个氨基酸的最有可能的三级构造，即在鲍林的 α -螺旋结构上制作了模型。他们用这个模型和 DNA 的双螺旋构造模型做了一次“游戏”。结果了解到，阻遏蛋白从第 17 个到第 33 个的氨基酸区域，和构成 DNA 骨架的磷酸和碱基双方是结合的，它紧紧地嵌合在 DNA 螺旋结构的深沟处。当它跟磷酸结合时，阻遏物附着在 DNA 上，而跟碱基结合时，它只附着在特定的碱基排列上。

如果米勒-希尔的模型是正确的，它就跟过去三维结构知道的布满隙缝和沟纹的酶的结合部位不同，就是有突出结合部位的蛋白的一个例子。但这个模型最重要的一点是米勒-希尔等所推测的，由阻遏物突出端部分识别的 DNA 的 8 个碱基对的排列。这 8 个碱基对大致重复四次。阻遏物分子的四个亚单位大概就是由各自相同的碱基排列识别的吧！

米勒-希尔这个模型果真是正确的吗？它是识别蛋白质的碱基排列的做法吗？米勒-希尔等所暗示的 DNA 碱基排列，是不是操纵基因实际的碱基排列呢？还没有得到解答这些疑问的实验结果。

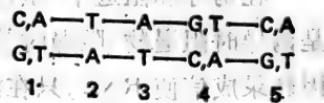


图 11-9 识别乳糖阻遏物的 5 个 DNA 碱基排列。根据米勒-希尔的阻遏物模型，可知第 2 和第 3 个的 DNA 碱基对是 T-A 和 A-T，而第 1，第 4 和第 5 对碱基有两种可能。第 1 对碱基可能是 C-G 对或 T-A 对。第 4 对可能是 G-C 对或 T-A 对，第 5 对可能是 C-G 对或 A-T 对。由于乳糖阻遏物是由四个相同的亚单位组成的，因此这 5 对碱基也许会出现四次重复，它的中间插有几个碱基。

11.2 蛋白质合成的正调节

在诱导和阻遏中，蛋白质合成的速度是由负调节来调节的。就是诱导时阻遏物（阻遏时是跟最终生成物结合的阻遏物）阻止从基因转录成信使 RNA。只在没有阻遏物时合成信使 RNA，因此才能合成蛋白质。但是仅仅这样的阻遏和诱导不是蛋白质合成的调节机理。连简单的生物也有其他调节机理。

细菌被 λ 噬菌体或 T4 噬菌体侵染后，就连续不断地发生各种变化，结果产生子代噬菌体，而那个顺序正确的调节机理只是部分地知道。就是噬菌体为了复制自己的 DNA，必须先合成初期蛋白质；另外，如果 DNA 不开始合成，包括制造子代噬菌体的结构蛋白等在内的后期蛋白质也不开始合成。

对 λ 噬菌体起作用的调节系统，在主要是比利时布鲁塞尔大学雷内·托马斯 (René Thomas) 等人的努力下，几乎全部搞清楚了。 λ 噬菌体除了有 λ 阻遏物阻遏信使 RNA 合成的负调节以外，信使 RNA 的合成还有由一些活性物质引起的积极的正调节机理。

在 λ DNA 分子的一端附近有 cI 基因，它的产物是阻遏物。 cI 阻遏物能够跟 cI 两侧的两个操纵基因结合。这时除了合成阻遏物自身所需要的信使 RNA 外，所有信使 RNA 的合成都被阻遏。当没有 cI 阻遏物时，就是发生活跃的侵染反应产生子代噬菌体时，从两个操纵基因的两外侧方向合成信使 RNA。向左边方向转录的是双链 DNA 的一方，右侧方向转录 DNA 链的另一方。可是信使 RNA 只能合成极短的一段距离。因为要继续合成就需要活性物质。那是 N 基因的产物。 N 位于 cI 的左近旁。 N 基因的产物 N 蛋白质，跟合成信使 RNA 的 RNA 聚合酶结合，使信使 RNA 有可能继续合成，直到 DNA 的端部。但是，实际上允许发生这种变化的 RNA 聚合酶在到达端部前已停止合成。要转录最后的基因还需要 Q 基因的产物。

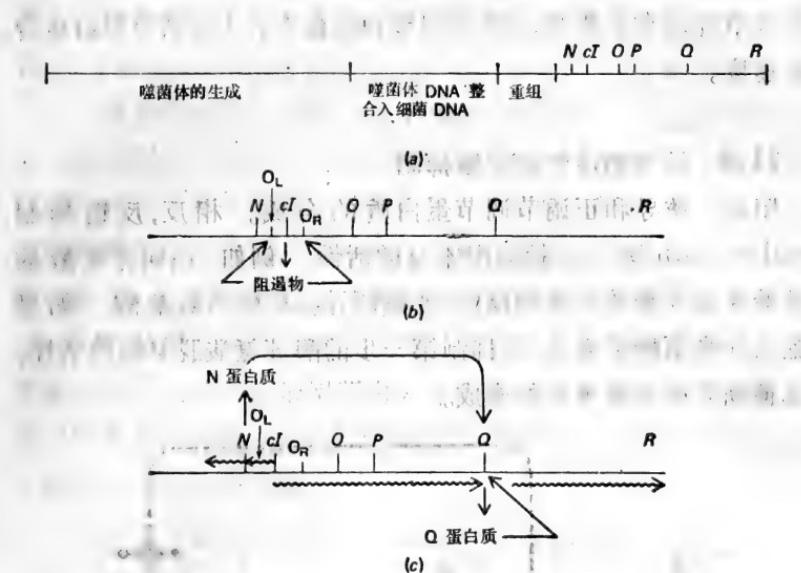


图 11-10 λ 噬菌体基因调节的发现。(a) λ 噬菌体的基因图, 包括控制下列各方面的 DNA 区段, 就是子代噬菌体粒子的合成、噬菌体 DNA 整合到宿主细菌 DNA(参照图 9-14)、遗传重组、调节基因(基因 N , cI , O , P , Q) 以及溶解侵染菌而放出子代噬菌体的酶、溶菌酶等。(b) 调节基因部分的放大图, 表示子代噬菌体的合成是怎样阻遏的。基因 cI 的产物是阻遏物, 结合在两个操纵基因上即结合在左侧的 O_L 和右侧的 O_R 上。结果阻碍了除生成阻遏物的 cI 基因以外的其他基因的转录。(c) 调节区放大图, 表示调节子代噬菌体合成的复杂的正调节系统。当没有 cI 阻遏物时, 就是噬菌体的侵染活跃地进行时, DNA 的转录发生在 cI 基因的左右两侧。右边转录到基因 Q 为止, 左边的 N 基因通过转录合成 N 蛋白质, 因此 RNA 聚合酶产生变化, 使 Q 基因也能转录。 Q 蛋白质一形成就强烈地向右边方向转录, 使形成噬菌体所必需的基因得到转录(上图必需的基因在 Q 的左边, 而侵染后的 DNA 由于形成环, 所以在 Q 的右边)。

正调节不仅见于噬菌体。已知在几个细菌的基因群中也有这种正调节机理。 λ 噬菌体的正调节由托马斯发现。同时, 埃利斯·恩格勒斯伯格(Ellis Englesberg)发现了细菌的正调节。以后, 在其他各种情况下也发现这种调节, 它的复杂性也逐渐明白了。除

除了负调节外还有正调节。正负调节相互配合，共同调节蛋白质合成的速度。

11.3 控制酶活性的反馈抑制

阻遏、诱导和正调节调节蛋白质的合成。相反，反馈抑制 (feedback inhibition) 控制酶本身的活性。例如，由叫苏氨酸的氨基酸经过 5 步的一系列反应，变成叫异亮氨酸的氨基酸。如果细胞内异亮氨酸很充分，它抑制第一步的酶苏氨酸脱氨酶的活性，因此截断异亮氨酸本身的合成。

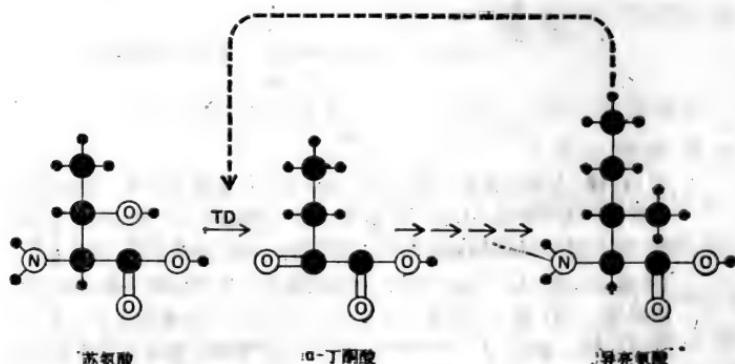


图 11-11 反馈抑制。从苏氨酸合成异亮氨酸的第一阶段，从苏氨酸变成 α -丁酮酸。这个反应由苏氨酸脱氨酶 (theanine deaminase 简写 TD) 催化。当细胞中异亮氨酸很充足时，它抑制跟苏氨酸脱氨酶反应的活性，同时阻止异亮氨酸本身的合成。

(反馈抑制不只在细胞内，即使在细胞外也是常见的一种很普通的调节机理。例如，抽水马桶用水冲洗后，水槽内的水会自动保持适当的水位。这就是反馈抑制系统。水槽的给水通常由于浮球上升而停止。冲水时水位下降，浮球下沉，开关打开，水流入水槽。当水槽积满水时，浮球上升，开关关闭，给水又停止。这个历时已久反馈抑制机械系统，能按照我们的需要调控水位：通过浮球控制开关，水流就自行停止了。同样，房间里的暖气设备也是由恒温

器自行关闭的。人的胃也是这样，胃填饱了，通过复杂的神经系统作用，空腹感也就消失了。)

反馈抑制有时是由两个以上的物质发生的。它能严密控制酶合成的抑制和一起发生的复杂生物化学的代谢过程。例如，异亮氨酸是由叫天冬氨酸的氨基酸出发，合成叫赖氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸和异亮氨酸这四种氨基酸的反应体系的一个分枝到尽头的最终产物之一。最初的酶天冬氨酰激酶能把天冬氨酸变成天冬氨酰- β -磷酸，它是4种氨基酸的前体。如果4种氨基酸中的任何一种都能由天冬氨酰激酶来调节由天冬氨酰- β -磷酸生成的反应，那个一种氨基酸过多，其余三种氨基酸就减少。可见这种重要的酶一定受几种物质调节着。

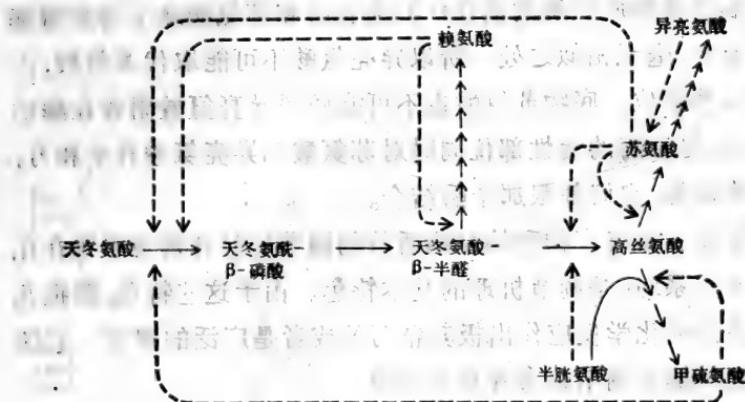


图 11-12 在由天冬氨酸合成赖氨酸、异亮氨酸、苏氨酸和甲硫氨酸的过程中，由于反馈作用，引起酶活性的抑制或酶蛋白合成的阻遏。（虚线表示最终产物和被它控制的酶结合后，引起酶活性的抑制或酶蛋白合成的阻遏。）

有些细菌在一个反应阶段有由各个不同基因指令的3种不同的酶，它们按照各氨基酸的浓度接受调节，进行复式调节。就是头一种天冬氨酰激酶的活性被苏氨酸抑制，第二种酶的活性被赖氨酸抑制，赖氨酸再阻遏这种酶的合成。第三种酶的合成由甲硫氨

酸主宰着。另外一些细菌大概只含一种天冬氨酸激酶。这种激酶的活性只有在赖氨酸和苏氨酸的共同作用下才开始被抑制，任何一种单一的氨基酸都不能抑制它。并且这种酶的合成部分被甲硫氨酸阻遏。

11·4 调节和变构蛋白质

乳糖和乳糖阻遏物结合后，就丧失阻遏物跟乳糖操纵基因的结合能力。这是什么原因呢？乳糖怎么也不能被认为是妨碍阻遏物跟DNA结合的。这是因为阻遏物比乳糖大得多，在化学上也非常不同，大概由8个碱基组成，能跟DNA即操纵基因结合；而小分子的乳糖不大可能在那个部位上结合。另外，为什么异亮氨酸能抑制苏氨酸脱氨酶的活性？异亮氨酸和苏氨酸除了都是氨基酸这一点外，毫无相似之处。所以异亮氨酸不可能取代苏氨酸，占据酶的活性部位。底物苏氨酸也不可能妨碍异亮氨酸附着在酶活性部位上。尽管酶的活性部位同时对苏氨酸和异亮氨酸有亲和力，但是不能设想，它们都跟那个酶结合。

诱导物、最终产物和抑制物质等的调节信号和调节系统在化学上没有关系，这是调节机理的基本特色。由于这些特色，能把几个相互关连的化学反应作出极其精巧的或者是广泛的调节。它还给我们提供解决调节信号作用的关键。

到了六十年代，雅各布，莫诺和让·皮埃尔·尚戈(Jean-Pierre Changeux)认为，在反馈抑制中接受控制的酶等调节蛋白质，至少有两个不同的结合部位，有两种三维结构，就是说它能有两种形态。他们把这种蛋白质叫做变构蛋白质(allosteric protein)。这表示它有两个接受部位。

苏氨酸脱氨酶等调节酶，既有跟底物苏氨酸的结合部位，又有跟抑制物异亮氨酸的结合部位。当这种酶显示催化活性的时候，底物部位能跟苏氨酸结合而呈现正常形态，但抑制物部位变了

形,不能跟异亮氨酸结合。没有抑制物的时候,大部分酶跟底物结合,形态稳定。

当酶有不显示活性的形态时,抑制物部位呈现正常形态,能跟异亮氨酸结合,而底物部位变了形,不能跟苏氨酸结合。异亮氨酸存在时,大部分酶跟它结合,这个形态也稳定。

酶的活性不仅会被抑制,也会跟小的调节分子相互作用而活化。这时调节分子即活化物质,结合在酶的变构部位,使酶的活性形态稳定化。

恐怕阻遏物也是用同样的方法起作用的。在诱导时,诱导物如乳糖跟阻遏物结合,阻遏物就呈失活形态,不能跟操纵基因结合。在阻遏时,最终产物跟阻遏物结合,阻遏物呈活性状态,跟操纵基因结合而抑制 DNA 的转录。

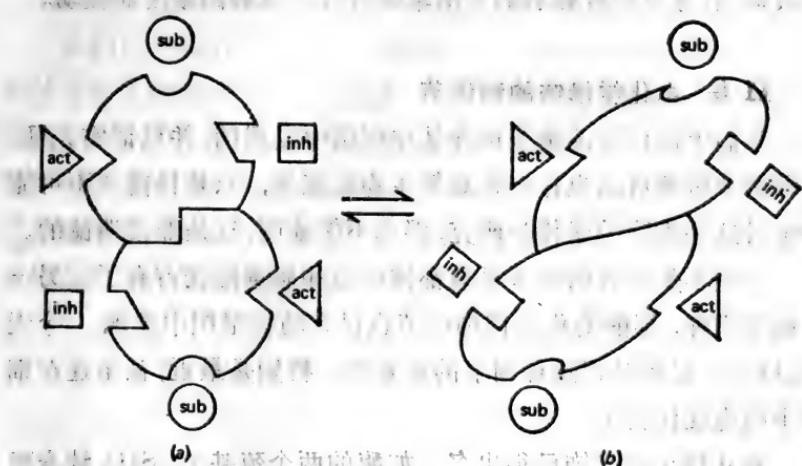


图 11-13 变构酶的调控机理(这些酶必须由几个亚单位组成,本图表示有两个亚单位)。(a) 活化型。酶能跟底物(sub)和活性物质(act)等结合,但不能跟抑制物(inh)结合。(b) 非活化型。酶能跟抑制物结合,但不能跟底物和活性物质结合。

大部分调节蛋白质或许接受两种以上的调节。就是它被几种最终产物抑制,有时又被最终产物的分解物活化。它或者被别的

生化反应途径上的物质(如一定数量的氨基酸等)活化，或者被底物的前体甚至底物本身活化。起调节因子作用的低分子物质，结合在酶的活化型或非活化型两种形态中一个的结合部位上。

这种复杂的调节机理还随着结合力的强弱微妙地发挥作用。例如，如果活化物质牢固结合，而抑制物只微弱地结合，即使抑制物大量存在，只要少量活化物质也能呈现它的巨大效果。

那么活化状态和非活化状态，即“开”和“关”的中间状态是怎么样的呢？即使是在瞬间，各种蛋白质分子事实上也都有一定的形态。但是就蛋白质分子的总体而言，各种不同形态比例的多少，依赖抑制物和活化物质的浓度，或者依赖在复式调节下几种抑制物和活化物质的相对浓度。举个简单的例子，全部苏氨酸脱氨酶的失活，只是发生在异亮氨酸大量存在时。如果不是这样，只有部分酶被抑制，苏氨酸脱氨酶的失活率随着异亮氨酸的浓度而变动。

11·5 由化学修饰的酶调节

我们上面讨论的调节机理是在细菌中发现的，并已证实无疑。这种调节机理可能也存在在高等生物细胞里，只是目前还不可能确定对这些细胞的遗传学研究，因此不能证明，这是非常遗憾的。

当然不是所有的调节机理都被细菌和病毒抢先占有了。另一个调节机理，即酶的化学修饰调节也已在动物组织中发现。今天经过研究，已经认识这种调节的重要性。特别是最近，甚至连在细菌中的也受注目了。

有几种化学修饰已很出名。如酶的两个巯基($-SH$)结合而变成二硫键($-S-S-$)，酶的活性就变成“开”，二硫键回复成巯基时又变成“关”，或者相反。有时酶由跟磷酸根连接或分离，来决定“开”或“关”。有活性的酶有时是磷酸化的蛋白质，有时是没有磷酸的蛋白质。作为细胞能量“货币”的ATP，也有由连接或分离来变换“开”或“关”的。通常这种化学修饰，一个是酶的修饰，一

个是使酶的复原，这两种调节是由修饰酶进行的。

根据化学修饰的调节特点，是酶有两种稳定形态，使这种酶处在“开”或“关”的状态。结果，根据不同情况，它一经化学修饰就变得象引发机那样的调节信号，发出后，即使信号消失，细胞的代谢类型也能全部按原样进行。

有种激素的作用之一是促进靶细胞的蛋白质的化学修饰。胰岛素的一个功能是使某种酶脱磷酸化而活化。这种酶就是把葡萄糖合成糖原（作为动物的葡萄糖贮藏用）的糖原合成酶。应激激素的肾上腺素的多种功能之一，是使糖原分解成葡萄糖的酶进行化学修饰，来活化酶。这种酶使血糖的浓度上升，供应急用能源。这类由激素诱发的化学修饰复原的调节信号，现在还没有发现。

11·6 有关调节机理的情况还有许多不清楚

我们已经知道了由于酶合成的诱导、阻遏和正调节，以及由变构效应和化学修饰引起的酶活性的抑制或活化等情况，但这还不是调节的全貌。特别是高等生物，它们的构造复杂，一定需要比细菌和病毒巧妙得多的调节机理。但限于技术水平，加上它们的机理异常复杂，因此知道的还不多，这是今后研究动物细胞调节或整合机理的最大也是最神秘的工作。

12

明天的分子生物学

以前提出了许多疑问，这些问题已经作了阐述。其中有些已被解决，有些至少在细菌中正在被解决。事实上，分子生物学的小的“宠儿”大肠杆菌的知识，不久的将来完全有可能被充分地阐明。然而对高等生物细胞的理解，就完全是另一回事了。

12·1 高等生物的复杂细胞

在高等生物细胞中发生着什么呢？最基本的标记，是一切细胞都是相似的。DNA是遗传物质。虽然高等生物的DNA复制还不十分清楚，但想来也是以跟其他生物一样的方法进行复制的。DNA的遗传信息，就是碱基排列，转录在信使RNA上。按照这种信使RNA的信息合成蛋白质，而这里需要转移RNA、核糖体和其他各种因素。所有细胞的这条道路都是相同的，使用相同的遗传密码。跟细菌中调节蛋白质合成的速度和酶活性的相同调节机理，在动物细胞中可能有，也可能没有。从许多事实看来，恐怕是有。如果没有的话，事情就大了。

高等生物的植物和动物的细胞，跟细菌细胞大不相同。这种差异和人们不大知道的细菌细胞分子之间的相互作用有必然的联系。高等生物的细胞里有明显的细胞核，以核膜跟其他部分隔开。高等生物的蓝图即DNA，贮存在染色体构造中（它的构造还不十分清楚）。此外，高等生物的细胞比细菌细胞大得多，其中还含有几千个跟细菌的大小大体上相同的线粒体。

动物细胞很大，所以对于它的构造和物质的运输还有许多不

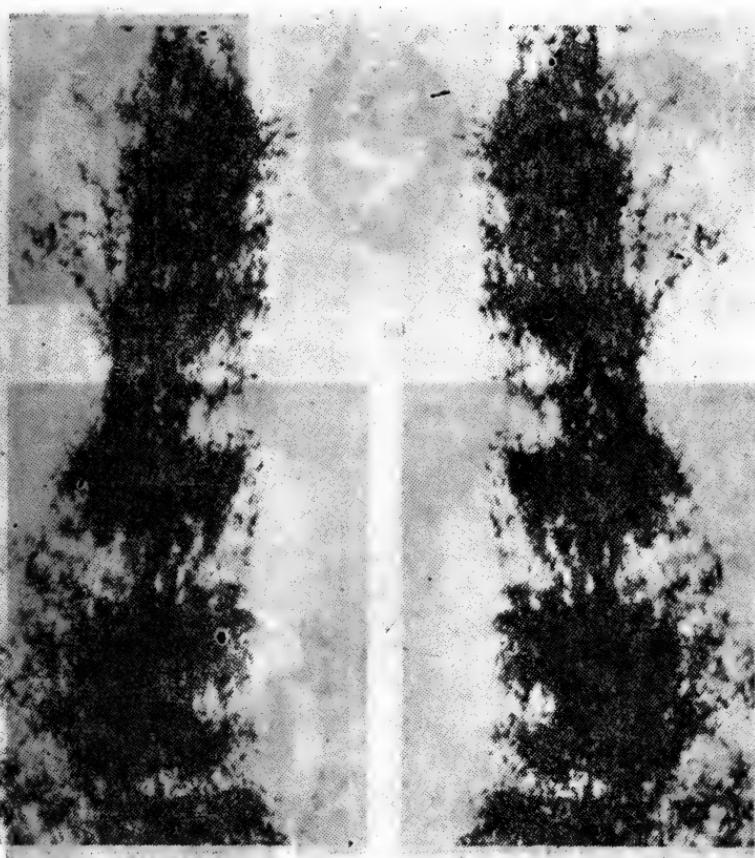


图 12-1 这是用 100 万伏超高压电子显微镜拍摄的果蝇巨型染色体的一部分。染色体呈筒状，是由细丝（本质上是 DNA 和蛋白质，细丝大体上呈直线排列）和折叠成浓块的部分组成的（本图放大约 13000 倍）。（据汉斯·里斯，*J. de Microscopie*, 8:761(1969)，并向汉斯·里斯致谢）看这图的方法参照图 3-25。

明白的地方。显著的例子是神经细胞。它的细胞核在脊髓部分，有时要在远离细胞核 1 米以外的地方传递合成酶的信息。信使 RNA 也好，酶也好，如果在核的近旁合成，就一定要用某种方法运送到细胞末端的长形通道中去。

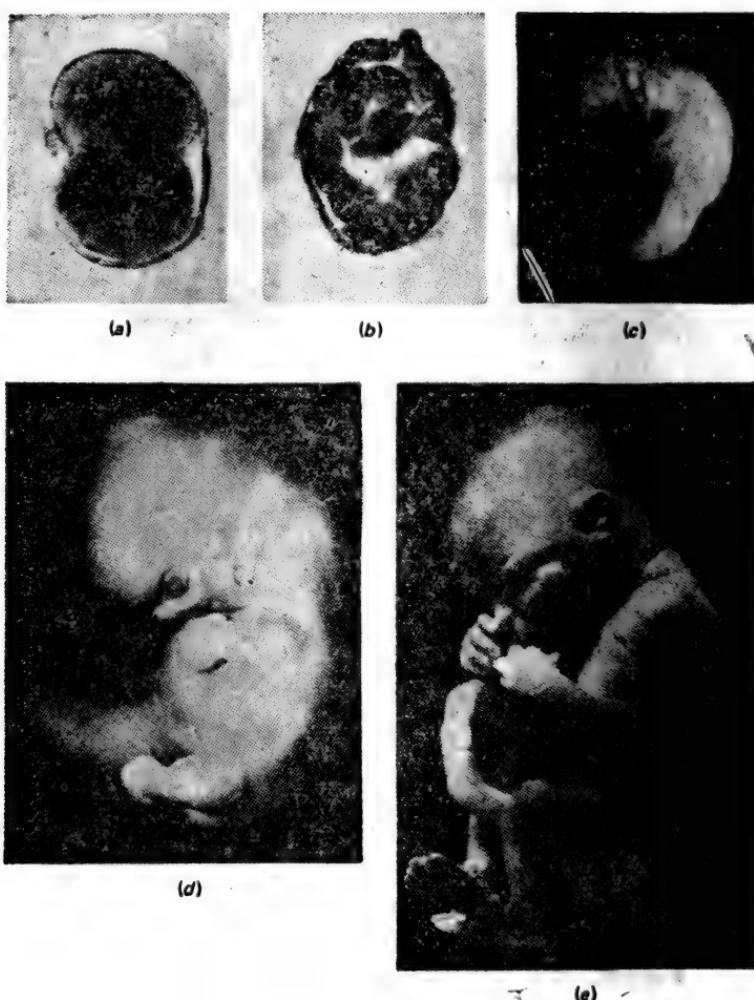


图 12-2 人类的发育阶段。(a)受精卵先分裂。(b)4 天后的胚。已分化成 48 个细胞。外侧细胞排列成层, 内侧是细胞团块和空泡。(c)第 26 天的胚, 已分化成眼、耳、肺和四肢。(d)第 37 天的胚, 已明显有人的雏型。(e)第 19 周的胚。一个完全象婴儿一样形状的胚儿已形成(长 17 厘米)。(感谢华盛顿的 Carnegie Institution)

12·2 细胞是怎样分化的

高等动物的细胞(研究不多,高等植物的细胞也是这样),除了有复杂的内部结构这一点跟细菌细胞不同外,它们的生活方式也不相同。多细胞生物的细胞是分化了的细胞。细胞是怎样分化的呢?按照什么机理使分化了的细胞集合起来,组合成组织和器官等良好体制呢?这个问题如同孟德尔学说诞生前对遗传机理不能理解一样,到现在也完全不能理解。它之所以深奥,是因为象人那样有一定互相联系的机能的肝脏、心脏、肌肉、神经系统等复杂生物,都是由1个细胞,即受精卵分化而来的。

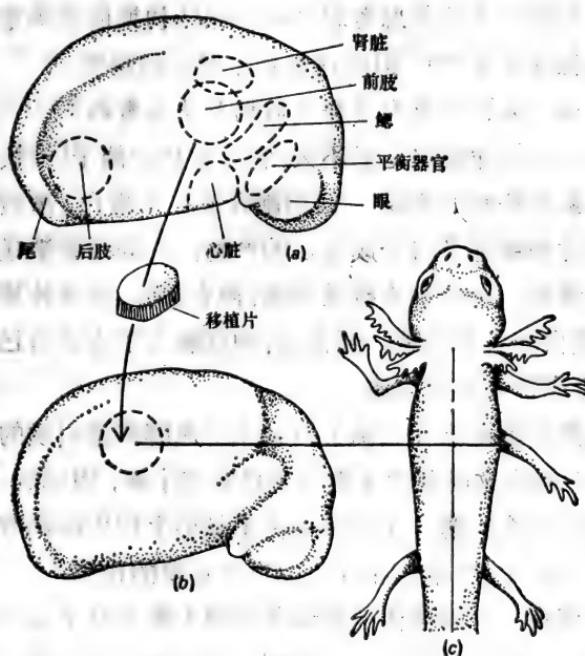


图 12·3 鲸鱼^{*}肢的移植。从早期胚胎中取出一块将来能发育成前肢的部分组织细胞,移植到另一个胚胎的躯干部位。结果后者成长有5个肢的鲸鱼。(感谢 V. Hamburger 和 "Encyclopaedia Britannica")

* 鲸鱼又名蛙蛙鱼,是蝾螈类的两栖动物。——译者注

怎么会这样的呢？这是胚胎学家从发明显微镜以来一直想努力了解的问题。正由于他们的研究，我们才了解胚胎的发育过程。

12·2·1 分化以前就有决定

细胞发生分化的第一阶段，决定它将来变成肝细胞、还是肌肉细胞或神经细胞。在发育初期，这取决于这细胞在胚胎中的位置。例如，在蝾螈的发育初期，仅仅看到一个细胞团块。把以后能发育成前肢部分的皮肤移植到其他胚胎的侧腹部分，到后来会在这个不适当的位置上生出前肢来，使这个蝾螈的腹侧多长一条肢。可见这么一点点皮肤的命运早已被决定，至终不能摆脱了。

分子生物学家反复思考着：“在分化的初期阶段决定细胞命运的是什么化学现象呢？”但是这问题未能得到解答。

12·2·2 分化时蛋白质合成的调节是必需的

细胞未来的命运决定后不久，它或者是它的子一代、子二代细胞就开始执行特殊的机能。红细胞合成血红蛋白，激素分泌细胞和分泌乳汁的细胞各自合成自己的产物，并同时制造送它们出细胞所需的装置。神经细胞接受刺激，使它加强，合成传递所必需的酶、结构蛋白和各种因素。通常，各种细胞为了完成自己独特的作用，必须合成特别的蛋白质。

分化的细胞是靠什么调节机理来合成哪些蛋白质的？在这二、三年间，对解决这问题的关键似乎已有些了解，因此到 1970 年已经部分解决这个问题。在噬菌体侵染细菌上作用的调节机理也存在于动物细胞中，想来它在分化中也起重要的作用。

如前所述， λ 噬菌体的正调节机理大概部分是由于 RNA 聚合酶的修饰。就是变化了的酶识别了在那以前不能识别的启动子部位，使以前不靠近的基因能转录成信使 RNA。动物细胞也有类似情况。某种分化了的细胞的 RNA 聚合酶，能把这种细胞的 DNA 转录成 RNA，但是它不能转录别种细胞的 DNA。也就是说，异种分化细胞有各自特有的 RNA 聚合酶，各个细胞也许只把有

必须合成的蛋白质信息的基因转录成信使RNA。

也许即使在合成蛋白质中转录以外的标准，细胞也显示特异性。细菌的核糖体由于T4噬菌体的侵染而发生变化，开始发现细菌生成的信使RNA只合成少量蛋白质，而噬菌体的信使RNA的蛋白质合成却活跃地进行着。这是噬菌体侵染后蛋白质合成的第一阶段，就是核糖体跟蛋白质合成的起始密码子相结合，为了产生为此所需的新的一组起始因子，想来只有噬菌体的起始因子对噬菌体的信使RNA尽量发挥作用。

对于动物细胞，大概起始因子也随细胞种类不同而有差别。例如，指令肌肉蛋白质即肌球蛋白的信使RNA，不能在红细胞的核糖体上转译，除非在那里加上从肌肉细胞中取得的起始因子。

分化细胞正由于在开始阶段有明显分化了的RNA聚合酶和分化了的起始因子，才能合成特有的蛋白质。

12·2·3 分化了的细胞集合成器官

当有特殊机能的细胞繁殖，细胞数不断增加以后，就会形成特异化了的细胞集团，最终形成明显可见的器官。胚胎学家们发现，这种变化不可思议地正确进行着。从视网膜上出发的成千条神经纤维，总是朝着脑的视觉中枢伸展，就是一个显著的例子。

动物为了正确地看到事物，各个视神经一定要跟脑的适当的神经连接。所以开始在视网膜上投影的像，正好能在脑的相应部位形成神经刺激的图像。各种神经纤维正确地被结合在适当的位置上。鱼和鲸鱼胚胎的眼球，在视神经向脑延伸之前使它旋转（作为对照，是把生长了的动物眼球，切断视神经后使眼球旋转）。这样，视神经在向脑伸展时就变得杂乱一团，但几千条神经纤维最后总能一一找到自己在脑上的正确位置。这些可怜的试验动物虽然还能看得见，但由于眼球位置颠倒了，所得的视觉形象是前后相反的。

视神经能正确地探出它的归途大致是根据什么化学机理呢？

怎样的化学机理能把有五个不同层次组成的角膜、象洋葱那样多层结构的晶状体、有多种分化细胞组成的十层之多的视网膜，以及其他互相关连的附件组成眼球的？各种器官的构造是怎么生成的？对这些问题还有什么也不知道。

仅仅是一个受精卵细胞，经过生长分化，聚集成有功能的器官，再综合器官，生成一个生物体。这是怎么回事呢？胚胎发育的分子基础至今仍是个神秘的谜。

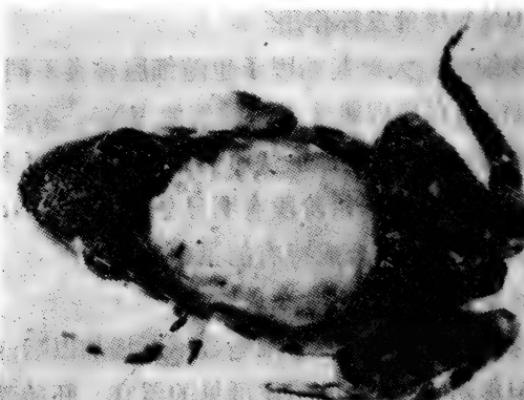


图 12-4 这只青蛙背脊上的白色皮肤，是人们在它的蝌蚪期从它的腹部移植过来的。有趣的是，当这块白色皮肤搔痒时，这蛙不在背脊处而在腹部处搔痒。这个行为说明，中枢神经系统的特定部分同跟它对应的组织有不可思议的微妙关联。（根据 R. E. Baker, *Nature*, 236:235 (1972)，并感谢 Robert Baker）

12.3 什么是思维

我们怎样思考事物？怎样记忆、决断和解决问题？脑、脊髓和它们的周围神经系统，作为一个整体，怎样协调机体的各项机能？机体又怎样跟外界环境联系？低等动物和人，它们脑的功能在任何水准上也没有很好弄明白。

心理学家对有关行动的问题未能作出详细的回答。动物怎样把通过感觉器官从环境得来的信息综合起来的？又怎样对这些信

息作出决断付诸行动的呢? 动物是怎样记忆的? 短期的记忆和长期的记忆有什么区别? 象根据新的信息改变行动那样, 学习又是什么? 再有, 动物到底怎样想象的? 就是怎样使心中浮起未来想法, 在头脑中形成应当解决的问题并尽力解决它? 恐怕这些是人脑最有特点的功能。除人以外, 高等动物中只有极少数才有低水平的思维。人类能用自己创造的办法, 或出去打猎, 或在实验室里工作, 正是这种能力跟说话的能力密切相关。人类意识自己的存在, 就是使自身反映在梦和渴望, 而且使好坏在自己的目标中投影。这是这种能力产生的副产品。

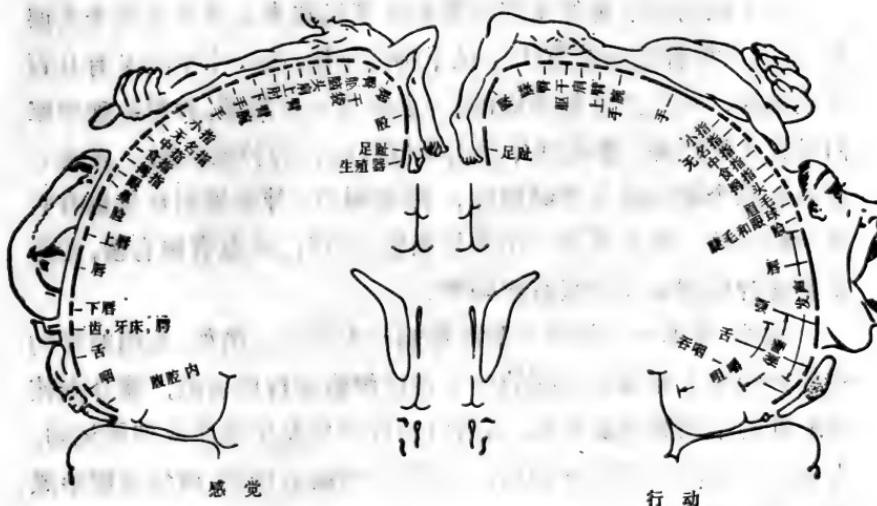


图 12-5 人脑皮质部分管感觉和行动的部位的图(横写在它的近旁, 有关行动的皮质部分, 在有关感觉领域的前面)。手的领域, 感觉比行动更重要。请注意唇的领域是相反的。(承 Macmillan 社的同意, 转载自 W. Penfield and T. Rasmussen, "The Cerebral Cortex of Man", Macmillan, New York, 1950)

神经生理学家不研究行动, 而研究神经系统的生理学。例如, 研究脑的哪个部分有什么机能, 并作成图。根据这种图明确一些重要问题。例如, 从感觉器官来的神经刺激, 能在确定的脑图上正

确地表达出来。而且在图上看清从别地方向肌肉发出的命令。愉快的感情是从快乐中心出来的。所以，在这里埋进电极的猴子，好象反反复复按揿开关那样使刺激这部分神经的电流流动。

但是，脑的大部分在图上还没有清楚地画出来。特别是脑的最富有兴趣的执行重要机能的部位还没有很好地弄明白。计划不知在哪儿作出的？这一点所以重要，是因为没有计划即行动的程序，连最简单的自发行动也不可能。还有，记忆贮藏在什么地方？它似乎是被分散贮藏的。所以这么说，那是因为脑即使发生很大范围的损伤，对记忆也没有多大影响。

这个疑问对于神经生理学家和计算机技术人员来说是个大课题。人的中枢神经系统有1千亿个神经细胞，每一个平均又有几百个连结处，这些是怎样组成的？为了解答这个问题，神经生理学家们研究了蜊蛄虾、蟹或软体动物等低等动物的神经系统。发现它们只有几个数得清的神经细胞。因此明白，神经细胞自身也有它复杂的行动。就是当某一个神经细胞兴奋时，放电有快有慢，还能使其他神经细胞发生兴奋或抑制。

另外，单单一个神经细胞能影响一群肌肉。例如，在蜊蛄虾的中枢神经系上分别对不同的一个神经细胞进行电刺激，能分别使蜊蛄虾的不同肌肉群收缩，结果引起胃和尾发生弯曲或伸展运动。人的反射运动想来跟它类似，这是天生形成的回路，而学习能形成新的神经联系。

把低等动物和人的神经系统作比较，前者的零件就显得过少，也太单纯了。计算机技术专家们模仿精巧的人脑来制作计算机。结果在某种程度上是成功的。经典的智能测验问题已能很好解决了。机械还远离人的天才，但它有一定程度的智能，有决断和思考事物的能力。这种思考来自各种亚单位组成的回路。

最后，从分子水平来看，神经系统是怎样工作的？首先，神经脉冲是怎样传入神经纤维的？这个问题在某些程度上已被解答。扼

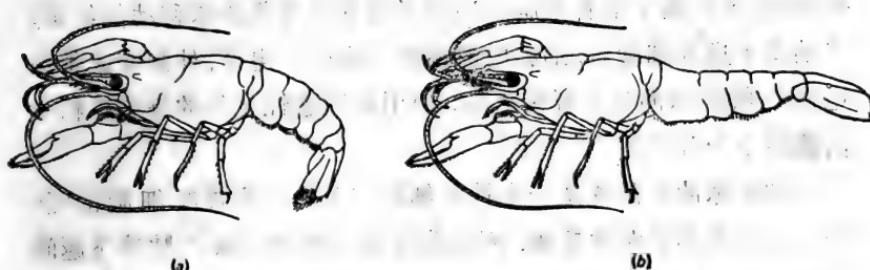


插图 6 图 12-6 刺激螃蟹的中枢神经系的一个细胞, 就引起复杂的反应。(a) 刺激前腹部向下弯曲。(b) 刺激时腹部各体节全都伸直。

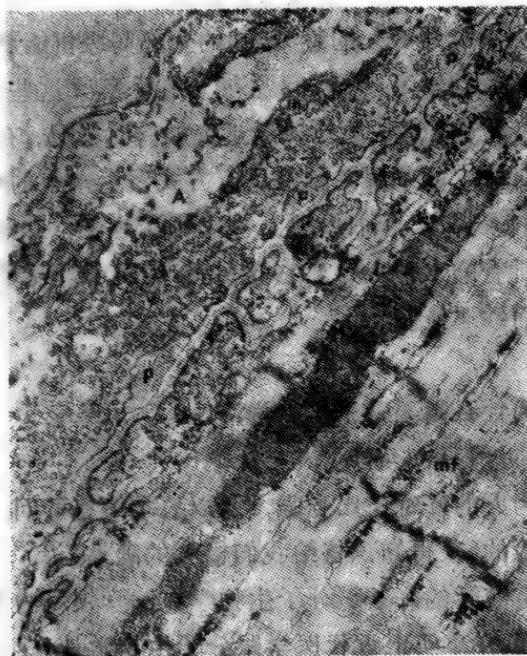


图 12-7 肌肉和神经的连结很复杂。神经细胞的末端, 轴索(A)跟右下方呈带状组织的肌肉(mf)接触(P是叫许旺氏细胞的其他细胞的一部分)。当刺激神经时, 突触小泡(V)破裂, 把传递神经冲动的化学物质释放到神经和肌肉的间隙处, 结果引起肌肉收缩。(根据 B. Ceccarelli, W. P. Hulbert, and A. Mauro, *J. Cell Biol.*, 1972, 并向 Bruno Ceccarelli and David Sabatini 致谢)

要地说，这是离子沿着细胞膜通过通透性的变化快速移动的结果。当钠离子进入细胞后，细胞内部逐渐变成带正电荷，外侧变成带负电荷。神经脉冲是这样传入的，但引起通透性变化的分子生物学问题还不十分清楚。

神经脉冲是怎样从一个神经细胞传入另一个神经细胞的呢？神经细胞并不紧贴地接触，而细胞间有极狭的间隙。脉冲飞越间隙的连接部位叫做突触(synapse)。神经脉冲通过突触需要乙酰胆碱和去甲肾上腺素等化学物质。神经细胞异常复杂的突触构造很令人注目，现在正一点一点被人们揭晓。

为什么突触有那么大的魅力？脑的全部高级机能就是记忆、变更现有反应图象的学习、解决问题和下判断等。这些肯定是由未知的化学变化的原因，电脉冲通过突触有时容易，有时受抑制。它的结果是对特定的刺激的脑的反应方式发生永久的变化。

对于我们人来说，恐怕最引人着迷的就是我们自身的脑了。因此尽管想在所有的水平上知道它的功能，然而不管朝哪一方面看，都被神秘的面纱遮掩着。

12.4 为什么需要分子生物学

为什么要进行科学的研究？

那是因为人的好奇性比猫强，所以要求解答疑问。征服未知的东西是惊险的，获得知识将给我们极大的满足。

知识具有实际的好处。分子生物学在医学领域内的好处有些已经叙述过了。事实上近代医学跟分子生物学是分不开的。例如，诊断很多疾病、心脏病的防治，都要测定血液里特定的酶活性。

分子生物学能知道病症的原因，提供诊断、治疗或预防的必要各种知识。将来分子生物学也可能成为跟病毒斗争的手段。例如1970年以来，为了诱导干扰素(interferon)的生成，研究合成RNA是不是有效。干扰素是只在被病毒侵染的细胞里合成的防

御病毒侵染的蛋白质。分子生物学能探求细胞和生物的秘密，阐明癌的本质，对癌的预防、控制和治疗方面也寄着极大的希望。

然而正在发展中的新兴科学最终会有什么贡献，这谁也难以预料。但是解答哲学疑问的科学发明不会不给我们明天的生活带来变化。18、19世纪研究电的基本规律的伟大科学家们的发现有朝一日能震撼世界，给世界增添光辉，这在当时已是预料到的吧！

参 考 文 献

1. Asimov, Isaac: "A Short History of Chemistry," Educational Services, Inc., Washington, 1965.
2. Berrill, N. J.: "Developmental Biology," McGraw-Hill Book Co., New York, 1971.
3. Brock, Thomas D. (ed.): "Milestones in Microbiology," Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1961. 包含列文虎克、巴斯德、琴纳、德雷勒和其他人的原著。
4. Crick, Francis: "Of Molecules and Men," University of Washington Press, Seattle, 1966.
5. Darwin, Charles: "On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life," 有几个版本。是值得推荐的名著。
6. Dickerson, R. E., and Irvin Geis: "The Structure and Action of Proteins," Harper and Row, New York, 1969.
7. "Encyclopaedia Britannica" (大英百科辞典), 有很多有关生物学和化学的出色记载。
8. Gamow, George: "The Atom and Its Nucleus," Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1961.
9. Pauling, Linus: "College Chemistry," 3d ed., Freeman, San Francisco, 1964. 有关化学的很出色而引起兴趣的解说书。
10. Peters, James A. (ed.): "Classic Papers in Genetics," Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1959. 内有孟德尔、摩根和别人的原来论文。



11. Scientific American. 本杂志所刊登的大部分论文, 如果需要, 请和下列公司联系: W. H. Freeman and Company, 660 Market Street, San Francisco, California 94104, U. S. A. 需要书目也可以。对于想知道分子生物学新成就的人们, 《美国科学》是最值得推荐的。
12. Stent, Gunther S. (ed.): "Papers on Bacterial Viruses," 2d ed., Little, Brown, Boston, 1965. 内有戴雷勒、德布儒克、赫尔希、本泽等人的原来论文。不易理解, 然而有趣。
13. Stern, Curt, and Eva R. Sherwood (eds.): "The Origin of Genetics, a Mendel Source Book," Freeman, San Francisco, 1966. 收有关于遗传学诞生的原始文献, 也有新译的孟德尔的光辉论文。
14. Sturtevant, A. H.: "A History of Genetics," Harper and Row, New York, 1965. 著者是托·亨·摩尔根的见证人, 也是他的学生和研究工作中的合作者。
15. Swanson, C. P.: "The Cell," 3d ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N. J., 1969.
16. Taylor, J. Herbert (ed.): "Selected Papers on Molecular Genetics," Academic Press, New York, 1965. 有鲍林、英格拉姆、赫尔希和蔡斯、沃森和克里克、梅塞尔森和斯塔尔等的论文。难懂, 但读来津津有味。
17. Toner, Peter G., and Katherine E. Carr: "Cell Structure," 2d ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1971. 载有精美的细胞和细胞器等的电子显微镜照片。
18. Winchester, Albert M.: "Genetics," Houghton Mifflin, Boston, 1966. 着重于人类遗传学方面的古典遗传学教科书。

收到期	86.3.28
来源	西单部
书价	2.15
单据号	0295061
开票日期	86.3.27

241410 58.17
349

书名分子生物学 1985年

借者姓名	借出日期	还书日期
91届钟伟	68.6.26.9.8	
徐桂华 8	68.6.27.8.8	
78级高96	86.9月24	
68.6.18.15		
58.17		
349	241410	8.11.10 侯

注 意

- 1 借书到期请即送还。
- 2 请勿在书上批改圈点，折角。
- 3 借去图书如有污损遗失等情形须照章赔偿。

京卡0701

责任编辑：费世奎

封面设计：姜品珠

内 容 提 要

本书是分子生物学的入门书，文笔通俗生动，引人入胜。考虑到读者中有人不熟悉化学知识，本书设专门的章从原子结构、化学键等基础知识入手，逐步介绍有关化学知识。在叙述其他方面的知识时，也用通俗易懂的笔法，介绍较深的专业知识。作者选用很多精美的插图和照片（如难得得到的电镜照片和立体照片），以及不少简明生动的比喻，帮助读者理解较深的知识。作者还选用不少科学家的事例，使读者了解他们是怎样发现问题、通过什么途径解决问题的。本书选用很多较新的材料，特别是分子遗传学方面的材料。因此，本书是大学生物专业遗传学方面的良好参考书。

本书供中学生物教师、大学生物专业师生阅读参考。



统一书号：7150·3360

定 价：2.15 元